

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VINÍCIUS BOCCHINO SELEME

NEBIVOLOL COMO ANTI-HIPERTENSIVO DE PRIMEIRA ESCOLHA PARA O
TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA ESSENCIAL: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE

CURITIBA

2017

VINÍCIUS BOCCHINO SELEME

NEBIVOLOL COMO ANTI-HIPERTENSIVO DE PRIMEIRA ESCOLHA PARA O
TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA ESSENCIAL: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-
Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências
da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Claudio L. Pereira da Cunha
Co-orientador: Prof. Dr. Emilton Lima Júnior

CURITIBA

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991 COM OS DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

- S464 Seleme, Vinícius Bocchino
Nebivolol como anti-hipertensivo de primeira escolha para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica essencial : revisão sistemática e metanálise [recurso eletrônico] / Vinícius Bocchino Seleme. – Curitiba, 2017.
- Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
- Orientador: Prof. Dr. Claudio L. Pereira da Cunha
Coorientador: Prof. Dr. Emilton Lima Júnior
1. Doenças cardiovasculares. 2. Nebivolol. 3. Hipertensão. 4. Metanálise. I. Cunha, Claudio L. Pereira da. II. Lima Júnior, Emilton. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WG 120




MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA

TERMO DE APROVAÇÃO


Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **VINICIUS BOCCHINO SELEME** intitulada: **"NEBIVOLOL COMO ANTI-HIPERTENSIVO DE PRIMEIRA ESCOLHA PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA ESSENCIAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE"**, após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua Aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 28 de Novembro de 2017.


CLÁUDIO LEINIG PEREIRA DA CUNHA
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)


JOSE ROCHA FARIA NETO
Avaliador Externo (PUC/PR)


LUIZ CÉSAR GUARITA SOUZA
Avaliador Externo (UFPR)

À minha família

AGRADECIMENTOS

À minha família, em primeiro lugar, sem ela nada teria sentido.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha e Prof. Dr. Emilton Lima Júnior, por todo o aprendizado, estímulo e confiança de sempre.

Ao Gustavo Lenci Marques, Inajara Rotta e Antonio Eduardo Matoso Mendes pela ajuda, apoio e ensinamentos fundamentais para a realização desse projeto. Vocês foram muito importantes.

Ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, representado em cada funcionário que trabalha nessa Instituição, pela ajuda e paciência na minha formação para poder chegar até aqui, desde a Medicina Interna até a Cardiologia e Pós-Graduação.

RESUMO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade no mundo e a hipertensão arterial sistêmica está associada a grande parte dos casos. A busca pelo controle dessa doença, assim como do debate pelas melhores indicações de tratamento, devem ser objetivos dos profissionais de saúde e de políticas de saúde. Nesse contexto a classe dos betabloqueadores teve sua indicação diminuída em alguns dos consensos para tratamento da hipertensão arterial sistêmica, sendo mais indicada na associação com outras drogas ou de outras situações clínicas (como angina e arritmias). Entretanto, sabe-se que essa conduta foi baseada em estudos com betabloqueadores antigos, como o atenolol. O nebivolol apresenta função benéfica sobre o estresse oxidativo, além de ter mecanismo vasodilatador pela liberação de óxido nítrico, sendo diferente de outras medicações de sua classe. Sabendo que o conhecimento médico cresce exponencialmente, torna difícil a busca pela melhor evidência científica. Dessa maneira, o objetivo principal desse trabalho foi de realizar uma revisão sistemática, com posterior metanálise, do uso do nebivolol como droga de indicação de primeira-linha para o tratamento da doença hipertensiva. Desse modo, a revisão sistemática teve início com 981 ensaios clínicos, selecionando, após cuidadosa análise através dos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, 38 ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos incluídos para a realização de metanálises de controle de pressão arterial sistólica, de controle de pressão arterial diastólica, de controle de frequência cardíaca e de segurança. Assim, o nebivolol demonstrou ser efetivo no controle da pressão arterial em comparação com as principais classes de drogas antihipertensivas. Além disso, demonstrou ter melhor controle da frequência cardíaca em comparação com outros betabloqueadores de gerações mais antigas. Para esses efeitos clínicos benéficos apresentados, teve boa tolerabilidade clínica, com poucos eventos adversos mesmo quando comparado com placebo. Desse modo, conclui-se que essa droga pode ser uma boa escolha para o tratamento inicial da hipertensão sistêmica, podendo melhorar o controle dessa doença e, consequentemente, da sobrevida da população em geral.

Palavras-chave: Nebivolol. Hipertensão. Doenças cardiovasculares. Revisão sistemática. Metanálise.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the main cause of mortality in the world and systemic arterial hypertension is associated with a large number of cases. The objective of health professionals and health policies should be the search for control of this disease, as well as for the debate on the best indications of treatment. In this context, the class of beta-blockers had its indication diminished in some of the recent guidelines for the treatment of systemic arterial hypertension, being more indicated in the association with other drugs or other clinical situations (such as angina and arrhythmias). However, it is known that this approach was based on studies with older beta-blockers, such as atenolol. Nebivolol has a beneficial role on oxidative stress, besides having a vasodilator mechanism with the release of nitric oxide, being different from other medications of its class. Knowing that medical knowledge grows exponentially, it makes it difficult to search for the best scientific evidence. Thus, the main objective of this study was to perform a systematic review, with subsequent meta-analysis, of the use of nebivolol as a first-line indication drug for the treatment of hypertensive disease. Thus, the systematic review began with 981 clinical trials, selecting, after careful analysis through the inclusion and exclusion criteria previously defined, 38 randomized and double-blind clinical trials included to perform analysis of: systolic blood pressure control, diastolic blood pressure control, heart rate control and safety. Thus, nebivolol has been shown to be effective in controlling blood pressure compared to major classes of antihypertensive drugs. In addition, it has been shown to have better heart rate control compared to other betablockers from older generations. For these beneficial clinical effects presented, it had good clinical tolerability, with few adverse events even when compared to placebo. Thus, it is concluded that this drug may be a good choice for the initial treatment of systemic hypertension, and may improve the control of this disease and consequently, the survival of the population in general.

Key-words: Nebivolol. Hypertension. Cardiovascular diseases. Systematic review. Meta-analysis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ESTRUTURA QUÍMICA DO NEBIVOLOL.....	33
FIGURA 2 – ORGANOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.	46
FIGURA 3 – NÍVEIS HIERÁRQUICOS DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	73

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - GRAUS DE RECOMENDAÇÃO E NÍVEIS DE EVIDÊNCIA.....	17
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	96
TABELA 3 - CLASSIFICAÇÃO DE JADAD PARA OS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS METANÁLISES.....	106



LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – RESULTADO DAS METANÁLISES DAS DIFERENTES DOSES DE NEBIVOLOL VERSUS PLACEBO PARA O CONTROLE DA PAS.....	48
GRÁFICO 2 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS OUTROS BETABLOQUEADORES PARA O CONTROLE DA PAS.....	49
GRÁFICO 3 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS OUTROS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES AT1 DA ANGIOTENSINA II PARA O CONTROLE DA PAS.....	50
GRÁFICO 4 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS DIURÉTICOS PARA O CONTROLE DA PAS.....	51
GRÁFICO 5 – RESULTADO DAS METANÁLISES DAS DIFERENTES DOSES DE NEBIVOLOL VERSUS PLACEBO PARA O CONTROLE DA PAD.....	53
GRÁFICO 6 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS OUTROS BETABLOQUEADORES PARA O CONTROLE DA PAD.....	54
GRÁFICO 7 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS OUTROS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES AT1 DA ANGIOTENSINA II PARA O CONTROLE DA PAD.....	55
GRÁFICO 8 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS DIURÉTICOS PARA O CONTROLE DA PAD.....	56
GRÁFICO 9 – RESULTADO DAS METANÁLISES DAS DIFERENTES DOSES DE NEBIVOLOL VERSUS PLACEBO PARA O CONTROLE DA FC.....	57
GRÁFICO 10 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS OUTROS BETABLOQUEADORES PARA O CONTROLE DA FC.....	58
GRÁFICO 11 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES AT1 DA ANGIOTENSINA II PARA O CONTROLE DA FC.....	59
GRÁFICO 12 – RESULTADO DAS METANÁLISES DAS DIFERENTES DOSES DE NEBIVOLOL VERSUS PLACEBO PARA EVENTOS ADVERSOS.....	61
GRÁFICO 13 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS OUTROS BETABLOQUEADORES PARA EVENTOS ADVERSOS.....	62
GRÁFICO 14 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS INIBIDORES DA ENZIMA CARDIOVERSORA DA ANGIOTENSINA PARA EVENTOS ADVERSOS.....	63

GRÁFICO 15 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES AT1 DA ANGIOTENSINA II PARA EVENTOS ADVERSOS.....	64
GRÁFICO 16 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS DIURÉTICOS PARA EVENTOS ADVERSOS.....	65
GRÁFICO 17 – RESULTADO DAS METANÁLISES DAS DIFERENTES DOSES DE NEBIVOLOL VERSUS PLACEBO PARA OCORRÊNCIA DE CEFALÉIA.....	66
GRÁFICO 18 – RESULTADO DAS METANÁLISES DAS DIFERENTES DOSES DE NEBIVOLOL VERSUS PLACEBO PARA OCORRÊNCIA DE TONTURA.....	68
GRÁFICO 19 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS OUTROS BETABLOQUEADORES PARA OCORRÊNCIA DE TONTURA.....	69
GRÁFICO 20 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS INIBIDORES DA ENZIMA CARDIOVERSORA DA ANGIOTENSINA PARA OCORRÊNCIA DE TONTURA.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASI - atividade simpática intrínseca
ATP - adenosina trifosfato
AV - átrio-ventricular
AVE - acidente vascular encefálico
BB - betabloqueadores
BCC - bloqueadores do canal de cálcio
BRA - bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II
CMA - *Comprehensive Meta-analysis*
CV - cardiovascular
DAC - doença arterial coronariana
DCV - doença cardiovascular
DM - diabetes mellito
FC - frequência cardíaca
HAS - hipertensão arterial sistêmica
IC - insuficiência cardíaca
IECA - inibidores da enzima conversora da angiotensina
IAM - infarto agudo do miocárdio
IPA - *international Pharmaceuticals Abstracts*
LDL - ox - lipoproteína de baixa densidade oxidada
MAPA - monitorização ambulatorial da pressão arterial
MRPA - monitorização residencial da pressão arterial
MTC - *mixed treatment comparison*
NO - óxido nítrico
OMS - Organização Mundial da Saúde
PA - pressão arterial
PAD - pressão arterial diastólica
PAS - pressão arterial sistólica
PICO - população, intervenção, controle e desfecho
PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*
SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia
SNC - sistema nervoso central
WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	18
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	18
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
3.1 Doença cardiovascular	19
3.2 Hipertensão arterial sistêmica.....	19
3.2.1 Tratamento da HAS.....	21
3.2.1.1 Tratamento não farmacológico.....	22
3.2.1.2 Tratamento farmacológico	22
3.3 BETABLOQUEADORES.....	24
3.4 FREQUÊNCIA CARDÍACA	28
3.5 NEBIVOLOL.....	31
3.6 SEGURANÇA.....	36
4 METODOLOGIA.....	39
4.1 PERGUNTA DA PESQUISA	39
4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA	40
4.3 BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	40
4.4 AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS	41
4.4.1 Avaliação da qualidade metodológica	41
4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	42
4.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	43
4.7 FINANCIAMENTO	45
4.8 CONFLITO DE INTERESSES	45
5 RESULTADOS	46
5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA.....	46
5.1.1 Análise de publicações	47
5.2 METANÁLISES DE COMPARAÇÕES DIRETAS	47
5.2.1 Metanálises de redução de PAS	47
5.2.1.1 Nebivolol e placebo	48
5.2.1.2 Nebivolol e outros betabloqueadores	49
5.2.1.3 Nebivolol e inibidores da enzima conversora da angiotensina.....	50
5.2.1.4 Nebivolol e bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II.....	50
5.2.1.5 Nebivolol e diuréticos	51
5.2.1.6 Nebivolol e bloqueadores do canal de cálcio	52
5.2.2 Metanálises de redução de PAD.....	52
5.2.2.1 Nebivolol e placebo	53
5.2.2.2 Nebivolol e outros betabloqueadores	54
5.2.2.3 Nebivolol e inibidores da enzima conversora da angiotensina.....	54
5.2.2.4 Nebivolol e bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina 2	55
5.2.2.5 Nebivolol e diuréticos	56
5.2.2.6 Nebivolol e bloqueadores do canal de cálcio	56
5.2.3 Metanálises de controle de FC.....	57
5.2.3.1 Nebivolol e placebo	57
5.2.3.2 Nebivolol e outros betabloqueadores	58
5.2.3.3 Nebivolol e inibidores da enzima conversora da angiotensina.....	59
5.2.3.4 Nebivolol e bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina 2	59
5.2.3.5 Nebivolol e diuréticos	60
5.2.3.6 Nebivolol e bloqueadores do canal de cálcio	60

5.2.4 Metanálises de segurança	60
5.2.4.1 Ocorrência de eventos adversos.....	60
5.2.4.1.1 Nebivolol e placebo	61
5.2.4.1.2 Nebivolol e outros betabloqueadores.....	62
5.2.4.1.3 Nebivolol e inibidores da enzima conversora da angiotensina.....	63
5.2.4.1.4 Nebivolol e bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina 2	64
5.2.4.1.5 Nebivolol e diuréticos	65
5.2.4.1.6 Nebivolol e bloqueadores do canal de cálcio	65
5.2.4.2 Ocorrência de cefaléia.....	66
5.2.4.2.1 Nebivolol e placebo	66
5.2.4.2.2 Nebivolol e outros betabloqueadores.....	67
5.2.4.2.3 Nebivolol e inibidores da enzima conversora da angiotensina.....	67
5.2.4.2.4 Nebivolol e bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina 2	67
5.2.4.2.5 Nebivolol e diuréticos	67
5.2.4.2.6 Nebivolol e bloqueadores do canal de cálcio	67
5.2.4.3 Ocorrência de tontura.....	68
5.2.4.3.1 Nebivolol e placebo	68
5.2.4.3.2 Nebivolol e outros betabloqueadores.....	69
5.2.4.3.3 Nebivolol e inibidores da enzima conversora da angiotensina.....	70
5.2.4.3.4 Nebivolol e bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina 2	70
5.2.4.3.5 Nebivolol e diuréticos	70
5.2.4.3.6 Nebivolol e bloqueadores do canal de cálcio	71
6 DISCUSSÃO	72
6.1 CONDUTA TERAPÊUTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS	72
6.2 REVISÃO SISTEMÁTICA.....	74
6.2.1 Revisão sistemática do projeto	75
6.3 METANÁLISES	76
6.3.1 Metanálises de estudos com betabloqueadores.....	77
6.3.2 Metanálises realizadas no projeto.....	78
6.3.2.1 Metanálises de controle de PAS.....	78
6.3.2.2 Metanálises de controle de PAD	79
6.3.2.3 Metanálises de controle de FC.....	79
6.3.2.4 Metanálises de segurança	80
7 CONCLUSÕES	82
REFERÊNCIAS	83
APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA APLICADAS EM CADA BASE DE DADOS	92
APÊNDICE 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS	95
APÊNDICE 3 - REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS METANÁLISES	100
APÊNDICE 4 - CLASSIFICAÇÃO DE JADAD PARA OS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS METANÁLISES	105

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais responsáveis pela mortalidade da população em geral, tanto nos países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento, sendo responsável por cerca de 30% da mortalidade da população em geral e por altos custos aos sistemas de saúde (MALACHIAS, 2016; SIMÃO, 2013; JAMES, 2014; ABDULLE, 2014).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de três quartos dos casos de mortalidade cardiovascular poderiam ser diminuídos com adequada mudança de estilo de vida (*World Health Organization* (WHO) - em <http://www.who.int/en/>, citado por MALACHIAS, 2016). Os fundamentos da prevenção têm como base a epidemiologia cardiovascular (CV) e a medicina baseada em evidências.

Sendo assim o Brasil, através da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), estabeleceu uma meta, de acordo com a OMS, para redução da mortalidade cardiovascular (de maneira precoce) em 25% até o ano de 2025 (SIMÃO, 2013). Para isso, a correta identificação e controle dos principais fatores de risco cardiovasculares é fundamental.

Dentre os fatores de risco cardiovasculares, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) ganha especial destaque, visto que no nosso país atinge cerca de 33% da população em geral (aproximadamente 36 milhões de indivíduos), com taxas maiores de maneira progressiva a medida que a população envelhece, contribuindo direta ou indiretamente por cerca de 50% das mortes por DCV (MALACHIAS, 2016). É considerada um fator de risco cardiovascular maior (MANCIA, 2013). A HAS afeta aproximadamente um bilhão de pessoas no mundo (HILAS, 2009; ADELOYE, 2014).

O impacto dessa doença sobre o sistema de saúde é muito alto. No ano de 2009, nos Estados Unidos, a HAS esteve relacionada a cerca de 15% das 2,4 milhões de mortes no país. No ano anterior, no mesmo país, os custos diretos e indiretos com a doença foram estimados em quase 70 bilhões de dólares (GO, 2014).

A HAS é uma condição clínica multifatorial, associada a alterações funcionais e estruturais de órgãos-alvo, metabólicas e micro e macrovasculares. A doença é

um resultado da perda da capacidade de vasodilatação normal dos vasos, envolvendo células endoteliais, músculo liso, fatores de homeostase vascular, sistemas nervoso e endócrino e uma série de proteínas (REUTER, 2014; SETIADI, 2017; YANNOOTSOS, 2014; GAMBA, 2002; CIZMECI, 2013).

Os níveis de pressão arterial (PA) podem ser classificados em: (1) normais (PAS menor ou igual a 120 mmHg e PAD menor ou igual a 80 mmHg), (2) pré-hipertensão (PAS entre 121 e 139 mmHg e PAD entre 81 e 89 mmHg), (3) hipertensão estágio 1 (PAS entre 140 e 159 mmHg e PAD entre 90 e 99 mmHg), (4) hipertensão estágio 2 (PAS entre 160 e 179 mmHg e PAD entre 100 e 109 mmHg), (5) hipertensão estágio 3 (PAS maior ou igual a 180 mmHg e PAD maior ou igual a 110 mmHg) e hipertensão sistólica isolada (PAS maior ou igual a 140 mmHg e PAD menor que 90 mmHg) (MALACHIAS, 2016; MANCIA, 2013).

Além dessas condições, ainda existem: (1) a hipertensão do avental branco, em que há níveis anormais de PA no consultório, com valores normais de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e de monitorização residencial da pressão arterial (MRPA), (2) Hipertensão mascarada em que os valores de PA de consultório agora são normais, com alterações nas medidas com MAPA ou MRPA, (3) Hipertensão maligna, definida como retinopatia hipertensiva moderada a severa, caracterizada por mudanças fisiopatológicas associadas a níveis pressóricos muito elevados (com achados característicos, como hemorragia retiniana, exsudatos e papiledema), (4) Emergência hipertensiva, definida por níveis pressóricos de PAD acima de 120 mmHg e associada a lesão de órgão-alvo, necessitando de imediato atendimento médico-hospitalar e (5) Urgência hipertensiva, caracterizada por níveis pressóricos elevados, comumente com PAD abaixo de 120 mmHg e sem evidência de lesão de órgão-alvo (AFSAR, 2013; MALACHIAS, 2016; YANO, 2013, AGARWAL, 2013; TIENTCHEU, 2015; GOSSE, 2010; PAPADOPOULOS, 2011).

A HAS resistente é definida como níveis pressóricos não controlados, a despeito de boa aderência ao esquema terapêutico e uso de pelo menos três diferentes drogas com efeito anti-hipertensivo em pelo menos 50% de sua dose máxima, incluindo o uso (entre essas drogas) de um diurético. Outra definição é quando a HAS necessita do uso de quatro drogas anti-hipertensivas para seu controle. A HAS resistente é diagnosticada em cerca de 15% dos pacientes com níveis pressóricos elevados (BONOW, 2013; MOREIRA, 2015; HUNG, 2014).

Apesar de existirem inúmeras medicações com efeito anti-hipertensivo, de diferentes classes e com boas opções de combinações das mesmas, a taxa de controle dos níveis pressóricos dos pacientes hipertensos permanece baixa (GO, 2014). Segundo Malachias et al., (2016), a taxa de controle varia entre diferentes populações estudadas, mas permanece de cerca de 10% a não mais que 35% dos pacientes tratados (XU, 2013).

O tratamento dessa doença consiste em medidas não farmacológicas e farmacológicas. As medidas não farmacológicas consistem em dieta saudável, redução do consumo de sódio, realização de atividade física regular, cessação do tabagismo, controle do estresse, consumo de álcool com moderação e redução de peso corporal.

Em relação ao tratamento medicamentoso, existem várias classes de fármacos com propriedades anti-hipertensivas: diuréticos, inibidores adrenérgicos, agonistas alfa-2 centrais, bloqueadores beta-adrenérgicos (ou betabloqueadores (BB)), alfabloqueadores, vasodilatadores diretos, bloqueadores do canal de cálcio (BCC), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), inibidores diretos da renina e bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA).

Os betabloqueadores, de uma maneira geral, provocam diminuição inicial do débito cardíaco e da liberação da renina, havendo readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas. Apesar da grande quantidade de pesquisa e evidência clínica com essa classe, muitos mecanismos de ação ainda continuam a ser pesquisados, fato que ao longo do tempo proporcionou muita controvérsia entre médicos e pesquisadores (IBANEZ, 2017).

Os BB são utilizados no tratamento da HAS há pelo menos 40 anos. Apesar disso, recentemente, essa classe de medicamentos vem sendo questionada como indicação no tratamento de primeira-linha, sendo utilizados nesse contexto apenas para casos especiais (na associação de HAS com arritmias supraventriculares, enxaqueca, insuficiência cardíaca (IC) ou coronariopatia) (MALACHIAS, 2016; AHN, 2017). Entretanto, sabe-se que a grande maioria dos estudos realizados até o momento sobre essa classe basearam-se no uso do propranolol e do atenolol e pouco mostraram o efeito dos medicamentos de terceira geração (como é o caso do nebivolol) (COCKCROFT, 2007).

O nebivolol é um betabloqueador seletivo para os receptores beta1 adrenérgicos e está associado a efeito vasodilatador (mediado pela liberação de

óxido nítrico(ON)). Junto com o bisoprolol, são os betabloqueadores mais cardiosseletivos. É aprovado pelo US Food and Drug Administration (FDA) para controle da hipertensão arterial estágios I e II (valores pressóricos abaixo de pressão arterial sistólica (PAS) de 160 mmHg e de pressão arterial diastólica (PAD) de 100 mmHg) nas doses inicial e máxima de 5 mg e 40 mg, respectivamente. Em pacientes com disfunção renal ou hepática ou acima de 65 anos, a dose inicial deve ser 2,5 mg (HILAS, 2009; COCKCROFT, 2007). Apesar de seu uso ser comprovadamente benéfico no controle da HAS, há carência de estudos relevantes sobre o nebivolol, ainda mais na sua comparação com outros antihipertensivos no controle da doença.

Em relação às metas de tratamento da HAS, recomenda-se para hipertensos em estágios 1 e 2, com risco cardiovascular baixo a moderado e HAS estágio 3, valores de PA menores que 140/90 mmHg, com classe I e nível de evidência A (ver TABELA 1). Já para hipertensos em estágios 1 e 2, mas com risco cardiovascular alto, é recomendado valores menores (abaixo de 130/80 mmHg, com classe I e nível de evidência A). Vale salientar que para pacientes diabéticos (portanto, de alto risco cardiovascular), essa meta recebe classe IIB e nível de evidência B (MALACHIAS, 2016).

Apesar de faltarem evidências robustas para indicar o uso dessa droga como primeira escolha para o tratamento da HAS, o número de artigos científicos publicados na área de saúde cresce exponencialmente ano após ano. O número de publicações, apesar de ter uma desaceleração nos últimos anos, ainda cresce cerca de 6% ao ano (SABBATINI, 2001).

Para organizar esse montante de informações e produzir material com evidência científica de alta qualidade é que foram criadas as revisões sistemáticas. Essas têm como objetivo coletar toda a evidência científica, de um determinado assunto, com o objetivo de responder uma pergunta de pesquisa pré-estabelecida. Para isso, utiliza métodos sistemáticos para minimizar resultados conflitantes, ser reproduzível (pois tem metodologia clara e bem definida) e podem conter metanálises. Metanálise é o uso de métodos estatísticos para resumir resultados de estudos independentes sobre um mesmo tema de interesse (Segundo Glass, 1976, citado por ROTTA, 2011). Por combinar informações de todos os estudos relevantes (a depender das bases de dados pesquisadas), elas podem estimar com maior precisão (maior evidência científica) os resultados dos estudos (em comparação

quando os mesmo são avaliados isoladamente), podem facilitar investigações sobre a consistência da evidência científica dos mesmos sobre determinado assunto e explorar as diferenças entre eles (HIGGINS; GREEN, 2011; BORENSTEIN, *et al.*, 2009).

Graus de recomendação:

Classe I: Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/eficaz;

Classe II: Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança e utilidade/eficácia do procedimento;

Classe IIa: Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova;

Classe IIb: Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor;

Classe III: Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial.

Níveis de evidência:

Nível A: Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de metanálise robusta de estudos clínicos randomizados;

Nível B: Dados obtidos a partir de metanálise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais);

Nível C: Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas.

TABELA 1 – GRAUS DE RECOMENDAÇÃO E NÍVEIS DE EVIDÊNCIA
 FONTE: MALAQUIAS, 2016.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo principal é avaliar a eficácia e segurança do emprego do nebivolol como anti-hipertensivo de primeira linha para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica essencial;

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos sobre o uso do nebivolol como anti-hipertensivo;

2. Realizar uma metanálise dos estudos encontrados para desfechos de eficácia no controle da pressão arterial sistólica do nebivolol em comparação com outros anti-hipertensivos;

3. Realizar uma metanálise dos estudos encontrados para desfechos de eficácia no controle da pressão arterial diastólica do nebivolol em comparação com outros anti-hipertensivos;

4. Realizar uma metanálise dos estudos encontrados para desfechos de eficácia no controle da frequência cardíaca do nebivolol em comparação com outros anti-hipertensivos;

5. Realizar uma metanálise dos estudos encontrados para desfechos de segurança mais comuns na comparação do nebivolol com outros anti-hipertensivos;

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Doença cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo. Vários fatores de risco estão associados ao aumento de risco de desenvolvimento de DCV. Dentre esses, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) encontra-se como um dos principais, pois está associada direta ou indiretamente a morte cardiovascular em cerca de 50% dos casos em que está presente (MALACHIAS, 2016; ABDULLE, 2014).

Em países desenvolvidos os números também são alarmantes. Nos Estados Unidos (EUA), aproximadamente 79 milhões de indivíduos são afetados diretamente pela DCV e esses números continuam a crescer (GEORGE, 2007).

Os fatores de risco cardiovasculares são diferenciados entre modificáveis x não modificáveis. Dentre os primeiros, a HAS é seu principal exemplo. (GO, 2014).

A relação entre HAS e DCV é tão evidente que estima-se que, para níveis pressóricos acima de 115/75 mmHg, a cada aumento de 20 mmHg de PAS ou de 10 mmHg de PAD, o risco de eventos cardiovasculares é dobrado (GEORGE, 2007; ZANCHETTI, 2014).

3.2 Hipertensão arterial sistêmica

A HAS é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, doença renal crônica e fibrilação atrial e também tem sido associada a desenvolvimento de déficit cognitivo e demência (SIMÃO, 2013, IADECOLA, 2016). A mortalidade cardiovascular aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial (PA) a partir de 115/75 mmHg, de forma linear, contínua e independente (SIMÃO, 2013).

Em populações acima de 50 anos, a PAS parece estar mais relacionada com o prognóstico dos pacientes, enquanto nos indivíduos abaixo de 50 anos, essa relação parece estar mais associada com a PAD (FRANKLIN, 2001).

Além de mortalidade, a HAS tem importante impacto sobre a economia dos países, considerando o elevado número de pacientes acometidos e seus familiares,

gerando altos custos para os sistemas de saúde em relação ao tratamento, complicações e internações (GO, 2014).

Os fatores de risco para a HAS essencial têm forte associação com seu desenvolvimento e são independentes: (1) idade, (2) história familiar, (3) obesidade, (4) sedentarismo, (5) consumo excessivo de sal, (6) diabetes melito, (7) dislipidemia, (8) consumo excessivo de álcool, (9) raça negra e (10) depressão. Além disso, existem patologias que contribuem para o aumento da PA ou são causas secundárias de HAS. Geralmente coexistem com os tradicionais fatores de risco citados anteriormente nesse parágrafo. As principais causas secundárias são: uso concomitante de outros medicamentos (existem vários, como contraceptivos orais, glicocorticóides, antiinflamatórios não-esteroidais, antidepressivos (incluindo tricíclicos e inibidores da recaptação da serotonina), descongestionantes (como a pseudoefedrina), ciclosporina, anfetaminas e eritropoietina), doença renal primária, uso de drogas ilícitas, hipertensão renovascular, aldosteronismo primário, apnéia obstrutiva do sono, coarctação de aorta, hipertireoidismo, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo, feocromocitoma, doença de Cushing entre muitas outras menos comuns (MALACHIAS, 2016; BONOW, 2013; MOREIRA, 2015; SIERVO, 2012; GUO, 2013).

A manutenção de PA é essencial para a manutenção de uma boa perfusão tecidual, sendo resultante tanto do débito cardíaco (diretamente proporcional) como da resistência vascular periférica (inversamente proporcional). Sendo assim, os níveis pressóricos mudam conforme a exposição a diversas mudanças fisiopatológicas e do meio ambiente (BELL, 2015). Os principais fatores determinantes dos níveis pressóricos são o sistema nervoso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona e o volume plasmático. A disfunção endotelial também é um componente importante nesse processo (GEORGE, 2007). A patogênese da HAS essencial, portanto, é resultante de fatores genéticos, ambientais e de diversos sistemas orgânicos que agem simultaneamente (BONOW, 2013; MOREIRA, 2015). A variação pressórica decorrente do ciclo circadiano, resultando em níveis pressóricos elevados em comparação ao descenso noturno natural, também está associada a piores desfechos cardiovasculares (PEIXOTO, 2007). Da mesma maneira, oscilações decorrentes da temperatura ambiental, decorrentes da variação entre as estações do ano, interferem no aumento de

eventos cardiovasculares nos dias mais frios (MODESTI, 2013; TU, 2013; REUTER, 2014; MARQUES, 2011; GUO, 2013; CIZMECI, 2013).

Nesse sentido, há alterações endoteliais importantes em indivíduos com doenças que afetam o sistema circulatório, como é o caso, por exemplo, de pacientes hipertensos e diabéticos. Nesses estão aumentados: (1) níveis plasmáticos de fator de von Willebrand, (2) expressão, síntese e níveis plasmáticos de endotelina 1, (3) disponibilidade de trombomodulina na superfície celular endotelial e (4) atividade pró coagulante da célula endotelial. Estão diminuídos: (1) liberação de prostaciclina, (2) liberação de fator relaxante derivado do endotélio e (3) a responsividade ao NO. Estão prejudicados: (1) atividade fibrinolítica e (2) a degradação da plasmina pela fibrina glicosilada (GEORGE, 2007; URSINI, 2017).

3.2.1 Tratamento da HAS

O tratamento da HAS é fundamental para evitar as complicações dessa doença. Entre elas podemos citar (1) hipertrofia de ventrículo esquerdo, (2) IC, (3) doença renal crônica, (4) AVE, hemorragia intracerebral, (5) doença isquêmica do coração e (6) rigidez arterial, todas associadas a alta incidência de morbimortalidade na população (BONOW, 2013; MOREIRA, 2015; MILAN, 2011; BALMAIN, 2016). Nesse sentido, o tratamento dessa patologia está associado a diminuição do risco relativo de cerca de 50% para evolução de IC, aproximadamente 40% de redução do risco relativo para AVE e cerca de 25% de redução do risco relativo para IAM (TURNBULL, 2008; SCUTERI, 2011; DONDO, 2017).

Devido a baixas taxas de controle, o envolvimento dos familiares dos pacientes, assim como das comunidades, através dos serviços de saúde, também é fundamental. Nesse sentido estão envolvidos não só o paciente e seus cuidadores/familiares, mas governantes locais em disponibilizar adequadas ferramentas para mudança efetiva de estilo de vida, acesso fácil ao sistema de saúde, tratamento baseado em evidência, alta aderência ao tratamento médico e seguimento ambulatorial por equipe médica e multiprofissional (GO, 2014).

O tratamento da HAS pode ser dividido em medidas não-farmacológicas e farmacológicas.

3.2.1.1 Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico está sempre indicado, ao se realizar o diagnóstico de HAS, em associação ao medicamentoso ou de maneira isolada (quando o paciente não possui fatores de risco adicionais, ou quando o risco individual é considerado baixo, com duração de até seis meses). O risco cardiovascular pode ser estimado, de maneira individual, com escores pré estabelecidos, sendo o mais conhecido o Escore de Framingham. Outra maneira de se estimar o risco cardiovascular é pela investigação de lesões de órgão-alvo, através de avaliação complementar com métodos laboratoriais e de imagem, como: ecocardiograma transtorácico, eletrocardiograma, dosagem de ácido úrico, microalbuminúria, ultrassonografia de carótidas, dosagem de hemoglobina glicada, teste ergométrico na suspeita de doença coronariana e medida da velocidade da onda de pulso. Na presença de algum desses exames alterados, o paciente é classificado como de risco cardiovascular mais alto (do que previamente classificado por algum escore de risco isoladamente), e terá indicação do uso de terapia farmacológica (MALACHIAS, 2016, ZANCHETTI, 2014; SCIACQUA, 2012).

O tratamento não farmacológico do paciente hipertenso consiste na adoção de várias medidas. Dentre essas recomendam-se, com adequados classe de indicação e nível de evidência, dietas adequadas (vale ressaltar as dietas DASH, do Mediterrâneo e vegetariana), consumo diário de sódio inferior a duas gramas por dia, consumo moderado de álcool (não ultrapassar 30 gramas de etanol ao dia), atividade física regular (30 minutos ao dia, ou pelo menos três vezes por semana), controle do peso corporal (mantendo índice de massa corpórea (IMC) entre 18,5 e 24,9 kg/m²) e controle do estresse psicossocial. Para uma adequada abordagem profissional ao paciente hipertenso, recomenda-se o apoio de equipe multiprofissional (SIMÃO, 2013; MALACHIAS, 2016; JAMES, 2014; OHTA, 2011).

3.2.1.2 Tratamento farmacológico

Há evidência científica que embasa o tratamento de indivíduos com doença hipertensiva com 60 anos ou mais para um alvo menor que 150/90 mmHg e pessoas

de 30 a 59 anos para um alvo de pressão arterial diastólica (PAD) menor que 90 mmHg. Pelo fato de haver menos evidências para as faixas populacionais abaixo de 60 anos para pressão arterial sistólica (PAS) e naqueles abaixo de 30 anos de idade em relação a PAD, sugere-se manter os níveis pressóricos abaixo de 140/90 mmHg (JAMES, 2014). Para atingirmos essas metas, o uso de medicamentos anti-hipertensivos, respeitando o que foi abordado nos parágrafos anteriores, pode ser fundamental (MALACHIAS, 2016).

O princípio geral de um medicamento antihipertensivo, para ser escolhido para o tratamento dessa condição (em respeito as suas indicações e contraindicações) deve ter demonstrado capacidade de reduzir a morbimortalidade cardiovascular, ser eficaz por via oral, ser bem tolerado, poder ser usado no menor número de tomadas ao dia, ser iniciado com as menores doses efetivas, poder ser usado em associação, ser utilizado por um período mínimo de quatro semanas, antes de modificações, salvo em situações especiais, ter controle de qualidade em sua produção (MALACHIAS, 2016)

As drogas antihipertensivas disponíveis e com adequados grau de recomendação e nível de evidência são: diuréticos (principalmente os tiazídicos), inibidores adrenérgicos, BB, vasodilatadores diretos, BCC, IECA e BRA.

O tratamento deve ser iniciado com uma droga e, se o alvo pressórico desejado não é alcançado, pode-se aumentar a dose dessa inicialmente. Entretanto, os casos que permanecem fora do alvo terapêutico, deve-se priorizar a adição de uma nova droga anti-hipertensiva, de diferente classe, ao invés de dobrar a dose da primeira. Estima-se que a adição de uma nova droga no esquema terapêutico é cinco vezes mais efetiva do que dobrar a dose da medicação escolhida inicialmente na monoterapia (WALD, 2009).

Apesar desses conceitos serem bem conhecidos, as taxas de controle da doença permanecem muito baixas. Para pacientes com HAS não complicada, considerando um bom controle pressórico níveis de PA abaixo de 140/90 mmHg, o alvo terapêutico é atingido em cerca de 34% dos pacientes nos EUA, 24% na França e apenas 13% no Canadá (WEISS, 2006).

Sendo assim, o tratamento medicamentoso da HAS visa, em última análise, a redução da morbimortalidade cardiovascular. Há evidências científicas através de vários estudos clínicos que mostram benefícios com o uso dessas drogas, principalmente com os diuréticos, bloqueadores do canal de cálcio, inibidores da

enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina 2. Informações recentes, através de metanálises, indicaram um benefício menor com o uso de betabloqueadores. Entretanto, grande parte desses estudos foram baseados no uso do propranolol do atenolol e do metoprolol, que, apesar de pertencerem a mesma classe do nebivolol, possuem características diferentes desse último.

3.3 BETABLOQUEADORES

A história dessa heterogênea classe de medicações teve início em 1948 com o descobrimento dos receptores beta-adrenérgicos por Ahlquist, teve sequência com James W. Black com o descobrimento do propranolol (bloqueador dos receptores beta 1 e beta 2) em 1962 e com consequente aprovação para o uso dessa droga para o tratamento de angina em 1964. Devido ao seu descobrimento, Dr. Black ganhou o prêmio Nobel de Medicina em 1988 (CHSYSANT, 2008; GUPTA, 2008).

Ao redor dos anos 70, agentes beta 1 seletivos, como o atenolol, bisoprolol e o metoprolol foram disponibilizados no mercado, apresentando assim melhor perfil de ação mas com alta incidência de efeitos colaterais (como fadiga e disfunção sexual). Na década de 90 surgiram os agentes bloqueadores tanto dos receptores alfa quanto dos beta (como o carvedilol e o labetalol). Apesar desses últimos bloquearem tanto os receptores beta 1 quanto os beta 2, causam vasodilatação através do antagonismo aos receptores alfa 1. Apesar do mecanismo importante de vasodilatação, a não seletividade de bloqueio dos beta receptores culminaram na presença novamente de efeitos colaterais importantes, como tontura, broncoconstrição e hipotensão ortostática.

O nebivolol foi liberado para uso na Europa em 1999, aprovada tanto para tratamento de HAS como de IC (HILDA, 2009). O primeiro estudo que demonstrou o efeito vasorelaxante endotélio-dependente foi realizado em cachorros. Esse mesmo estudo demonstrou que esse efeito era dose dependente (GUPTA, 2008; GAO, 1991). Outros estudos vieram a demonstrar, posteriormente, a vasodilatação de artérias mesentéricas e vasculatura glomerular em ratos (GUPTA, 2008).

O sistema nervoso simpático tem um papel importante na função endotelial (e no controle da PA) e os receptores beta são a chave da função desse sistema. Os receptores beta 1 predominam no músculo cardíaco saudável e os receptores beta 2

são mais comumente encontrados nos pulmões. A estimulação dos beta receptores causa vasodilatação. Os receptores alfa 1 mediam a função endotelial e a vasoconstrição dos vasos periféricos, regulam o fluxo de sangue para os rins e estão envolvidos na fisiopatologia da hipertrofia miocárdica e da hiperplasia prostática benigna (GEORGE, 2007). Ainda existem os receptores beta 3, presentes nos vasos, mas ainda há incertezas quanto a sua função na fisiologia humana (GUPTA, 2008).

Dessa maneira, os BB são divididos em: (1) de primeira geração, também referidos como não-seletivos, possuem afinidade igual pelos receptores beta 1 e beta 2, (2) de segunda geração (ou seletivos), exercem maior afinidade pelos receptores beta 1 em comparação com o beta 2 e (3) os de terceira geração que possuem característica intrínseca de vasodilatação (WIYSONGE, Editorial, 2017).

Os mecanismos dos beta bloqueadores são interessantes. Os BB deveriam causar hipertensão através do beta bloqueio, assim como o fazem BB tradicionais que resultam em vasoconstrição. Entretanto, como sabemos, os BB causam vasodilatação. Esse efeito provavelmente ocorre porque essas drogas inibem a renina, produzida nos rins (aparato justaglomerular). Além disso possuem efeitos sob o SNC, através da inibição central do sistema nervoso simpático (pelos barorreceptores). Além disso, a diminuição da FC também é outra causa de diminuição da PA. Somando a esses mecanismos, os BB de terceira geração possuem efeitos individuais nesse contexto: (1) labetalol (droga não seletiva com alta afinidade pelo receptor alfa 1), (2) carvedilol (fármaco beta 1 seletivo que fica menos seletivo com o aumento da dose e providencia, assim, bloqueio do receptor alfa 1), (3) bucindolol (droga não seletiva que inibe o receptor alfa 1) e (4) nebivolol (agente com a maior seletividade beta 1 em comparação com outros BB com vasodilatação endotélio-dependente associada a L-arginina e óxido nítrico (GEORGE, 2007).

Os BB apresentam diferentes perfis farmacocinéticos com respeito a (1) diferentes capacidades de bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, (2) solubilidade em água ou lipídica, (3) atividade intrínseca simpatomimética (AIS) e (4) capacidade estabilizadora de membrana (CHSYSANT, 2008). Essas diferenças culminam em efeitos clínicos variáveis, possuindo diferentes graus de bloqueio seletivo dos receptores beta e vários graus de lipossolubilidade (LAROCHELLE, 2014; MANRIQUE, 2009).

Em relação a solubilidade, quanto mais lipofílicos, maior é o poder de penetração tecidual e, conseqüentemente, menor será a meia-vida do medicamento e, em teoria, maiores serão os efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central (SNC) (CHSYSANT, 2008).

Os hidrofílicos (como o atenolol) são basicamente excretados pela urina (LA ROCHELLE, 2014).

Os principais efeitos benéficos sobre o sistema cardiovascular e no tratamento da HAS são decorrentes do bloqueio dos receptores B1.

Os BB são uma das classes mais antigas disponíveis para o tratamento da HAS. Além do tratamento dessa doença, também são usados para o tratamento de pacientes pós IAM, angina estável, algumas arritmias supraventriculares, controle da frequência cardíaca na fibrilação atrial, controle das elevações excessivas de FC e de PA durante atividade física, na insuficiência cardíaca (não descompensada) e também em pacientes com estados de adrenérgicos (como tireotoxicose, enxaqueca e tremor essencial) (LAROCHELLE, 2014; MANRIQUE, 2009). Além disso, são recomendados com bom nível de evidência e classe de indicação para uso prévio a cirurgia de revascularização miocárdica (IB) e no momento da alta hospitalar após esse procedimento cirúrgico (IC) (ver TABELA 1) (HUI, 2017).

Vários mecanismos de ação já foram propostos em relação ao efeito sobre a PA. São eles: (1) supressão do estímulo simpático do SNC, (2) diminuição do débito cardíaco através da diminuição da FC e (3) diminuição da liberação de renina através das células justaglomerulares dos rins. Nesse sentido, a administração de BB não seletivos geralmente está associada ao aumento da resistência vascular sistêmica atribuída ao não bloqueio do efeito alfa-adrenérgico. Esse efeito não ocorre com BB com propriedades de bloqueio dos receptores alfa e beta adrenérgicos, como o labetalol, o carvedilol e o nebivolol.

Os efeitos adversos são insônia, broncoespasmo, pesadelos, bradicardia, depressão psíquica, distúrbios da condução atrioventricular, astenia, disfunção sexual. Os agentes de primeira e segunda geração são formalmente contraindicados em pacientes com asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica, na presença de bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro graus. Além disso, podem acarretar intolerância a glicose, hipertrigliceridemia e piora da microalbuminúria em pacientes diabéticos e hipertensos (CHSYSANT, 2008). Entretanto, os agentes de terceira geração (como o carvedilol e o nebivolol)

possuem impacto neutro sobre o metabolismo lipídico e de glicose. Além disso, estudos com nebivolol têm demonstrado menores índices de disfunção sexual (MALACHIAS, 2016) e efeitos positivos em pacientes com doenças pulmonares (DAL NEGRO, 2009; PITÉ, 2017; DUFFY, 2017; MORALES, 2017).

Em comparação com outros BB, o nebivolol é o bloqueador beta 1 mais seletivo, sendo de duas a três vezes mais seletivo que o bisoprolol e de quatro a dez vezes mais seletivo que o metoprolol (GUPTA, 2008)

Em relação a diminuição de AVE, os resultados dos estudos são contraditórios, apresentando diminuição, aumento ou efeito neutro sobre o número total de eventos.

Essa classe de medicamentos perdeu espaço no tratamento de HAS não complicada, baseada em estudos antigos (e metanálises desses estudos), que não envolveram o uso de BB com efeitos vasodilatadores, como o nebivolol. Os principais motivos para isso foram: (1) por não serem tão eficazes quanto os BRA, IECA ou diuréticos tiazídicos em diminuir acidente vascular encefálico (AVE) (inclusive com benefício marginal sobre placebo e ausência de tratamento), (2) apresentar menor poder antihipertensivo (em geral não diminuem a pressão aórtica central), (3) efeito negativo nos parâmetros metabólicos, (4) ausência de efeito sobre a regressão da hipertrofia ventricular esquerda, (5) sobre a disfunção endotelial e (6) por seus efeitos adversos (DE CATERINA, 2010; CHRYSANT, 2008). O atenolol, muito usado nos estudos clínicos de HAS, possui curto tempo de ação, deixando o paciente desprotegido nas primeiras horas do dia, momento em que grande parte dos eventos cardiovasculares ocorrem (CHRYSANT, 2008; LAROCHELLE, 2014).

Por esses motivos, tanto o Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica da Grã Bretanha, em 2006, como o JNC-8 (JAMES, 2014) rebaixaram a indicação dos betabloqueadores como de primeira linha para o tratamento de HAS (CRUICKSHANK, 2017).

Apesar disso, permanecem com bons nível de evidência e grau de recomendação para o tratamento de HAS e algumas condições clínicas associadas (como insuficiência cardíaca não descompensada, angina estável, pós infarto agudo do miocárdio (IAM), e algumas taquiarritmias. A eficácia, nessas situações, justifica-se pelo mecanismo de antagonismo aos efeitos cardiotóxicos das catecolaminas e hiperatividade do sistema simpático. No entanto, acredita-se que esses efeitos são eventualmente mais importantes em casos de HAS não complicada e em indivíduos

jovens. Entretanto sabe-se que os betabloqueadores também diminuem os níveis pressóricos por outros mecanismos como diminuição do débito cardíaco, inibição da liberação de renina e produção de angiotensina II, bloqueio dos alfa-adrenoreceptores pré-sinápticos (que aumentam a liberação de norepinefrina dos terminais nervosos simpáticos) e diminuem a atividade vasomotora central. (DE CATERINA, 2010; SHARP, 2017; STERLING, 2017; D'NOFRIO, 2017; GONG, 2017; GONGORA, 2017; KHALIL, 2017; KOTTECHA, 2017; EL-BATTRAWY, 2017; LI, 2017; SCHERER, 2017).

Betabloqueadores de terceira geração, principalmente o nebivolol, apresentam efeitos vasodilatadores e melhor perfil metabólico e hemodinâmico, e, sendo assim, não poderiam ser avaliados como os betabloqueadores mais antigos (como o propranolol, o atenolol e até mesmo o metoprolol), não sendo, inclusive, incluído nas metanálises que serviram de base para atuais consensos diminuir a indicação dos BB como primeira escolha para o tratamento da HAS.

3.4 FREQUÊNCIA CARDÍACA

Uma série de evidências de estudos clínicos vieram a identificar que a FC elevada de repouso está relacionada com aumento de eventos cardiovasculares, funcionando não apenas como um preditor desses eventos mas sim como um verdadeiro fator de risco cardiovascular independente. Essa relação foi consistente em diversos estudos com (1) tendência positiva em populações saudáveis (sem evidência clara até o momento), (2) ambos os gêneros, (3) (menos clara no sexo feminino), (4) diferentes raças, (5) hipertensos, (6) pacientes com doença coronariana, (7) ou insuficiência cardíaca (ARNOLD, 2008; JENNIFER, 2010; JULIUS, 2012; COONEY, 2010; COOK, 2010; KOTTECHA, 2017). A relação com doença coronariana parece ser mais evidente do que com doença cerebrovascular (COONEY, 2010).

As evidências iniciais surgiram com estudos de betabloqueadores em contextos de infarto agudo do miocárdio (IAM) e insuficiência cardíaca (IC), sabendo-se do fato de que os BB possuem outros mecanismos de ação para justificar a diminuição de eventos cardiovasculares e não apenas pelo controle da FC (ARNOLD, 2008).

A FC de elevada de repouso contribui e também é resultado de patologias cardíacas. Ela ocorre devido ao desequilíbrio do sistema nervoso autônomo, com aumento da atividade simpática ou diminuição do tônus vagal, com impacto direto sobre a relação perfusão/contração cardíacas que regulam a oferta de sangue e função cardíaca. O sistema nervoso autônomo é o primeiro sistema de controle, batimento-a-batimento, da pressão arterial (PARATI, 2012). Quando o fluxo coronariano é insuficiente para as demandas orgânicas, há comprometimento da perfusão e contração miocárdicas, resultando em déficits de contração e relaxamento miocárdicos e, conseqüentemente, em aumento da FC. Além disso, o aumento da FC resulta em diminuição do tempo de enchimento coronariano, visto que o tempo de enchimento diastólico encontra-se diminuído. O resultado disso é o aumento do consumo miocárdico de oxigênio e potencial diminuições da pressão e do fluxo de perfusão colaterais. Esse desbalanço pode promover isquemia, arritmias cardíacas e disfunção ventricular, assim como síndromes coronarianas agudas, insuficiência cardíaca e morte súbita (ARNOLD, 2008; PARATI, 2012; FOURLAS, 2009; COOK, 2010).

Ainda nesse contexto, o aumento excessivo da FC resulta em aumento do pico do fluxo coronariano (na diástole), e contribuir para o aumento da tensão de cisalhamento ("*shear stress*") e da pressão da onda de pulso sobre a parede dos vasos coronarianos. Esses fatores causam liberação de hormônios pelo endotélio vascular (como do fator beta transformador de crescimento e do fator I de crescimento ("*insulin-like*") e de peptídeos vasoconstritores (como a endotelina). Essas substâncias estão relacionadas com aumento da atividade de agregação plaquetária e relativa deficiência da síntese de óxido nítrico. Além disso, o aumento do fluxo intravascular resulta em aumento de dano mecânico sobre a superfície do vaso, em uma superfície endotelial já lesada pelos mecanismos já explicados anteriormente (ARNOLD, 2008).

O aumento contínuo da FC resulta em aumento da síntese cardíaca de noradrenalina, com o objetivo de aumentar os níveis dessa a nível plasmático. Esse aumento da atividade simpática e demanda de oxigênio pelo músculo cardíaco, resultam em efeito citotóxico direto sobre os miócitos, aumentando a apoptose celular, com efeito deletério sobre o remodelamento cardíaco. E sabe-se que a elasticidade dos vasos de grande calibre é reduzida pelo aumento da FC, aumentando o carga pulsátil arterial sobre o coração, resultando em consequência

disso, em maior demanda energética ainda. Todos esses processos culminam no aceleração do processo de aterosclerose (ARNOLD, 2008; JENNIFER, 2010).

Por outro lado, a bradicardia também é maléfica e possui efeitos adversos sabidos. Ela pode (1) diminuir o a pressão de perfusão coronariana (especialmente em idosos, que apresentam artérias menos complacentes e maior pressão de pulso), (2) e resultar em angina em pacientes com insuficiência aórtica severa, mesmo com artérias coronárias sem lesões obstrutivas (ARNOLD, 2008).

Portanto, apesar de alguns estudos demonstrarem que o aumento da FC de repouso pode estar relacionado com eventos cardiovasculares, alguns pacientes podem se beneficiar mais do controle dessa variável do que outros indivíduos. Nesse sentido, o uso de betabloqueadores para pacientes com angina ou IAM prévio teria vários benefícios. Alguns estudos demonstraram que, com o controle de 14 batimentos cardíacos por minuto durante a evolução do infarto pode resultar em redução do miocárdio acometido por cerca de até 30% (baseado em estimativas com dosagens de creatinofosfoquinase sérica). Em pacientes com IC, o uso de BB promove a diminuição da FC resultando em aumento do tempo diastólico e bloqueio da ação do sistema nervoso simpático, culminando em melhor da função cardíaca e diminuição direta da mortalidade (ARNOLD, 2008). Nesses pacientes parece haver relação diretamente proporcional entre diminuição da FC e sobrevida. Além disso, o controle da FC é fundamental na fibrilação atrial (FA), tanto no controle de sintomas como melhor desempenho cardíaco, o que também resulta em menor mortalidade (ARNOLD, 2008).

Em pacientes com doença arterial coronariana (DAC), espera-se que a cada aumento de 10 batimentos cardíacos por minuto (ao repouso) ocorra aumento de 8% de eventos cardiovasculares. Nesses pacientes o alvo de FC deve ser menor que 70 batimentos por minuto (JENNIFER, 2010). A combinação de FC elevada ao repouso, associada a níveis pressóricos elevados está intimamente relacionada a piores desfechos cardiovasculares, compondo uma clara associação de maior risco cardiovascular (JULIUS, 2012).

Nesse contexto é que surgiu a classe dos inibidores seletivos do receptor I^f que funcionam como controladores de frequência exclusivamente. A primeira droga dessa classe foi a ivabradina que atua diretamente no nó sinoatrial. Entretanto, a discussão sobre essa nova classe de medicamentos não é alvo desse projeto

(DiFrancesco, 2004; citado por ARNOLD, 2008; THE BEAUTIFUL STUDY, 2008; SWEDBERG, 2010).

3.5 NEBIVOLOL

Em 1998 o prêmio Nobel de fisiologia foi dado a três pesquisadores (Robert Furchgott, Louis Ignarro e Ferid Murad) pela descoberta do óxido nítrico (NO) como uma molécula sinalizadora dentro do sistema cardiovascular. Foi demonstrado que a aplicação de efeitos acetilcolinérgicos num receptor muscarínico, na superfície endotelial, estimularia a enzima óxido nítrico sintetase a usar a L-arginina como fonte de NO. O NO gasoso, na superfície endotelial e em contato com as células musculares lisas estimularia a enzima guanilato-ciclase a produzir vasodilatação (GEORGE, 2007).

O mecanismo exato pelo qual o nebivolol causa a liberação de NO permanece incerto. Diversos receptores e sinalizadores já foram sugeridos. Em modelos animais a droga resultou em vasodilatação através da estimulação de receptores beta endoteliais resultando na liberação da molécula. Tanto o agonismo dos receptores beta 2 como dos beta 3 estiveram relacionados com esse efeito. Canais de potássio, ativados por cálcio, em células musculares lisas, também já foram implicados na sinalização dos receptores beta adrenérgicos, mas com resultados conflitantes. Antagonista seletivo dos receptores beta 3 esteve associado a bloqueio da liberação de NO mediada pelo nebivolol em corações de ratos, mas a real contribuição dos receptores beta 3 na fisiologia humana também permanece pouco clara. Há inclusive indícios da ativação de receptor de estrogênio em altas doses da droga. Outra hipótese de como o nebivolol liberaria NO seria através do efluxo de ATP (adenosina trifosfato) e estimulação dos receptores de purina P2Y. Além desses mecanismos, o nebivolol parece estar associado com a regulação da biodisponibilidade do NO (GUPTA, 2008).

A relação desse mecanismo com o endotélio é dinâmica pois, além do NO, esse produz angiotensina II, endotelina e prostaglandinas. O efeito dessas substâncias, em conjunto, ajudam a controlar o tônus vascular normal. Além disso, o endotélio ainda mantém a viscosidade sanguínea normal, assegura adequada coagulação sanguínea e previne sangramentos anormais com o controle através do inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1) e do ativador tecidual de

plasminogênio. Esses efeitos são responsáveis por limitar a inflamação da vasculatura e suprimir a proliferação das células musculares lisas, funções normais do endotélio saudável. Entretanto, um endotélio doente, normalmente encontrado em pacientes com DAC (de alto risco cardiovascular), realiza produção insuficiente de NO e, conseqüentemente, vasodilatação ineficaz, assim como diminuição dos níveis de angiotensina I e de prostaglandinas. Os resultados desses efeitos são hipertrofia das células musculares lisas e aumento da inflamação, promovendo estado trombótico e de vasoconstrição, aumentando o crescimento das placas ateroscleróticas. O NO está relacionado a estimulação da vasodilatação endotélio-dependente.

Para estudar o real efeito do NO em relação a vasodilatação, pesquisadores testaram dar neбиволol isolado e associado com um inibidor do óxido nítrico, o (L-NMMA - arginina-L-monometil-NG). No grupo dado com o inibidor, foi percebida vasodilatação mas em quantidade muito menor em comparação com o grupo controle (BOWMAN, 1994, citado por GEORGE, 2007).

O mecanismo de ação do NO, em relação a vasodilatação, ocorre através da ativação da guanil ciclase, dentro da célula muscular lisa dos vasos, aumentando a produção de cGMP. Isso ativa a proteína quinase dependente de cGMP e leva a fosforilação de proteínas envolvidas na regulação dos níveis do cálcio intracelular. Assim, há uma importante diminuição da concentração do cálcio citosólico, resultando no relaxamento das células musculares lisas o que culmina em vasodilatação (MACKENZIE, 2008).

O neбиволol é um antagonista seletivo do receptor beta adrenérgico, altamente cardiosseletivo, com tempo de meia-vida elevada, proporcionando seu uso a uma dose ao dia. É o bloqueador beta 1 mais seletivo disponível no mercado (GEORGE, 2007). O fato de realizar estimulação endotelial de NO, faz dessa droga apresentar mecanismo adicional para o controle da PA, não explicado apenas pelo bloqueio do receptor beta 1 isoladamente. O bloqueio beta 1 seletivo se faz com baixas doses da droga, com uso de até 10 mg por dia. Em altas concentrações (principalmente em indivíduos de baixa metabolização da droga, por qualquer condição clínica associada), o neбиволol perde sua seletividade e bloqueia tanto os receptores beta 1 quanto os beta 2 (HILAS, 2009; WEISS, 2006, RICHARD, 2017). Não tem ação de bloqueio sobre o receptor alfa 1 (COCKCROFT, 2007).

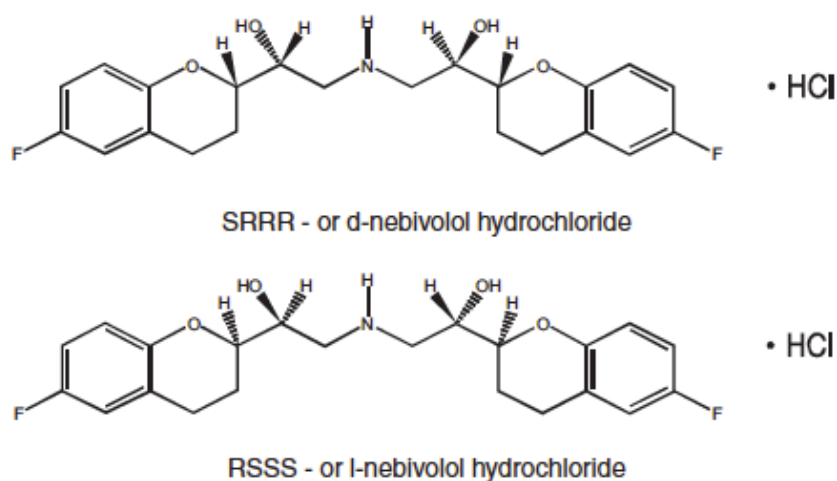


FIGURA 1 – ESTRUTURA QUÍMICA DO NEBIVOLOL
 FONTE: HILAS, 2009

Em relação a farmacocinética, normalmente, após dose de 15 mg, o pico da concentração plasmática é atingido entre 30 minutos e não mais do que seis horas. Apesar da ingestão com alimentos não alterar sua cinética, deve ser preferencialmente ingerido entre as refeições. A droga, que é administrada como mistura racêmica (D e L-nebivolol) possui alta ligação com proteínas, principalmente albumina, independente de sua concentração. A meia-vida varia entre cerca de 10 horas (em média) a até quase 32 horas (em baixos metabolizadores). O medicamento possui extensivo metabolismo de primeira passagem através do citocromo P450 2D6. A biodisponibilidade varia muito conforme a metabolização da droga (dependendo de paciente a paciente), permanecendo entre 12% e 96%. A principal via metabólica da droga é através da hidroxilação aromática. É excretado principalmente através de metabólitos, variando entre 38% e 67% pela urina e entre 13% e 44% nas fezes (HILAS, 2009, WEISS, 2006; LEFEBVRE, 2006). Apenas 0,1% da droga é excretada intacta na urina (WEISS, 2006).

Os principais efeitos colaterais da droga são cefaléia, tontura, fadiga e nasofaringite. Outros efeitos colaterais ainda comuns são náusea, diarreia, constipação, artralgias, edema periférico, insônia, dor torácica, bradicardia, dispnéia, dispepsia, tosse e *rash* cutâneo (HILAS, 2009).

Quanto as interações medicamentosas ele deve ser evitado em pacientes que já usam depressores miocárdicos ou inibidores da condução AV, especialmente BCC dihidropiridínicos ou medicações anti-arrítmicas, devido ao risco de bradicardia acentuada. Em uso concomitante com clonidina, o nebivolol deve ser descontinuado, conforme indicação clínica, alguns dias antes da dose de clonidina ser diminuída. Inibidores do sistema citocromo P450 2D6 (como a fluoxetina, por exemplo) aumentam os níveis plasmáticos do nebivolol (HILAS, 2009).

Como de acordo com os outros BB, a droga é contraindicada em pacientes com importante bradicardia e com bloqueios AV acima de primeiro grau (HILAS, 2009). O início de seu uso deve ser evitado em pacientes com choque cardiogênico ou IC descompensada. Deve-se evitar o uso em pacientes com disfunção hepática severa (classes B e C de Child-Pugh). Apesar de variações de metabolização entre indivíduos não parecerem ser importantes, deve ser administrado com cautela em pacientes com uso conjunto com inibidores do sistema citocromo P450 2D6 e disfunção renal importante (não há estudos em pacientes dialíticos). Está classificado na categoria C em gestantes devido a estudos em ratos e não é sabido como esse agente é excretado no leite humano (HILAS, 2009; LEFEBVRE, 2006).

Os efeitos hemodinâmicos do nebivolol estão relacionados com a habilidade de causar vasodilatação endotélio-dependente. O óxido nítrico, gerado pela enzima sintetase endotelial de óxido nítrico (eNOS), converte L-arginina e oxigênio em NO e L-citrulina. A ativação da eNOS é mediada por uma série de receptores agonistas-dependentes, dentre esses principalmente a bradicinina e a acetilcolina, potentes vasodilatadores. Além da importante função de vasodilatação, o NO inibe: (1) a contração, (2) a migração, (3) a proliferação e (4) a produção da célula muscular lisa, (5) a agregação plaquetária e (6) a adesão leucocitária no endotélio. Dessa maneira o NO é um importante da homeostase cardiovascular (GUPTA, 2008; COCKCROFT, 2007).

Em comparação com o atenolol, essa droga ainda diminui a pressão de pulso aórtica (central). Estudos de eficácia comparativa demonstraram que o nebivolol é dez vezes mais potente que o atenolol e, em relação ao metoprolol, apresenta maiores taxas de controle de hipertensão arterial. A droga também apresentou resultados positivos em estudos de não-inferioridade (em casos de HAS não complicada) em comparação com lisinopril (da classe dos IECA) e anlodipino (da classe dos BCC) (DE CATERINA; LEONE, 2011). Esse último ainda apresentou

maiores taxas de eventos adversos, sendo os principais o edema periférico e cefaléia. Além da diminuição da PA e do inotropismo, estudos demonstraram que esse droga aumentou o trabalho cardíaco e o volume de ejeção em comparação com o atenolol (GUPTA, 2008; COCKCROFT, 2007; WEISS, 2006).

As diferenças do nebivolol com outros betabloqueadores, não permanece apenas no perfil hemodinâmico. Em comparação com atenolol e propranolol, o nebivolol esteve associado a menores índices de agregação plaquetária que os últimos. Esse efeito ocorre devido a ação da L-arginina, um substrato do NO. Por outro lado, um inibidor da enzima NO sintetase, a L-NMMA, reduz esse efeito (FALCIANI, 2001).

Outra função importante que o nebivolol apresentou em estudos foi a de diminuir o estresse oxidativo. É sabido que a lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL - ox) pode levar a inatividade da NO sintetase endotelial, diminuindo, assim, a biodisponibilidade de NO. A LDL- ox é um potente estimulador das espécies vasculares reativas de oxigênio e aumentam a expressão de genes implicados na formação e progressão das placas ateroscleróticas. O nebivolol apresentou diminuição das (1) concentrações de moléculas de adesão intracelulares e (2) expressão da P-selectina e da E-selectina. Outros betabloqueadores, como o atenolol, não demonstraram esse efeito. Ainda apresentou normalização (1) da atividade da NO sintetase endotelial, (2) da disponibilidade do NO intracelular e (3) preveniu o aumento das espécies vasculares reativas de oxigênio em células endoteliais de veias umbilicais humanas (EVANGELISTA, 2007).

A eficácia do nebivolol como monoterapia para o tratamento da HAS foi extensamente demonstrada nos estudos clínicos nos últimos anos, inclusive em populações individuais, como idosos, afrodescendentes e em pacientes com hipertensão sistólica isolada (COCKCROFT, 2007, WEISS, 2006).

Os betabloqueadores de terceira geração, principalmente do nebivolol, são melhores tolerados e esse ainda acrescenta efeito adicional de controle de PA com a vasodilatação mediada por NO. Efeitos adversos de uma maneira geral, mas principalmente em relação a fadiga e disfunção sexual, são comparados com o uso de placebo (WEISS, 2006; MARKETOU, 2017, SHARP, 2017).

O nebivolol também já foi testado em outras doenças cardiovasculares. Em relação a angina, seu uso permitiu que os pacientes alcançassem maiores distâncias no teste ergométrico, aumentando a duração do exercício físico. Em

pacientes com IC, teve eficácia comparada, em relação a desfechos primários como mortalidade geral, a metoprolol e bisoprolol (WEISS, 2006; WALLEN, 2017; DONDA, 2017).

Além da maior seletividade pelo receptor beta 1, efeito vasodilatador, ação benéfica contra o estresse oxidativo e o risco diminuído de piora dos controles da diabetes mellito (DM) e do perfil lipídico são características marcantes, fazendo com que o termo efeito de classe para os BB torna-se cada vez mais obsoleto.

3.6 SEGURANÇA

Os efeitos colaterais do uso de BB são decorrentes do bloqueio adrenoreceptores beta. Vários efeitos sobre os sistemas metabólicos funções fisiológicas podem ocorrer.

Os BB são fundamentais no tratamento a longo prazo da IC, com melhora evidente da sobrevida desses indivíduos. Entretanto, podem piorar o sistemas de um paciente com descompensação de IC, visto que nesses casos, devido a importante disfunção ventricular, o débito cardíaco é também dependente do estímulo simpático. O uso de betabloqueadores não seletivos podem piorar ainda mais a função cardíaca, visto que aumentam a resistência vascular periférica (BONOW, 2013; MOREIRA, 2015).

Outro efeito importante é o cronotropismo negativo, sendo contraindicados em pacientes com bradicardia sintomática. Além do mecanismo de beta-bloqueio, os BB também diminuem a FC pela depressão da condução de estímulo através do nó átrio-ventricular (AV), podendo causar algum grau de bloqueio AV. Essa situação é ainda mais comum com o uso concomitante de outras drogas que também afetam a condução pelo nó AV, como bloqueadores do canal de cálcio e digoxina.

A descontinuação aguda também pode causar graves manifestações clínicas, aumentando a morbimortalidade de maneira substancial. Isso ocorre devido ao fato da ocorrência do aumento de resposta dos betabloqueadores às catecolaminas circulantes durante o período em que os receptores estão bloqueados com o uso da droga. A maior preocupação é com a exacerbação dos sintomas isquêmicos, incluindo IAM naqueles com DAC conhecida. Podem ocorrer taquiarritmias ventriculares, inclusive com morte súbita. Estados hiperadrenérgicos também podem ocorrer com BB de meia-vida curta, como é o caso do propranolol.

A tontura pode ser um sintoma comum com uso dessa classe de medicamentos devido ao fato de ser manifestação clínica comum de hipotensão e bradicardia. Entretanto, a descontinuação do uso da medicação dificilmente é necessária (KO, 2004).

Além dos efeitos cardíacos, os BB podem promover muitos efeitos adversos sob sistemas não cardíacos, como é o caso dos pulmões, SNC, vasos periféricos, ganho de peso, eletrólitos e no metabolismo dos lipídios e da glicose.

Há aumento da resistência nas vias aéreas devido betabloqueio não seletivo dos receptores brônquicos beta 2, resultando em prevenção da broncodilatação. Esse efeito é menor em BB com ASI e com seletividade beta 1. A combinação dos bloqueios alfa e beta (como ocorre com o carvedilol e o labetalol) pode atenuar os sintomas respiratórios em pacientes com doença crônica dos pulmões (SIRAK, 2004).

O uso de BB não seletivos na doença arterial periférica pode resultar em exacerbação da mesma com ocorrência da piora da claudicação intermitente, ausência de pulsos arteriais periféricos, extremidades frias e cianose, com gangrena em alguns casos. Além desses sintomas, a ocorrência de Fenômeno de Raynaud também é uma manifestação do beta bloqueio não seletivo (FROHLICH, 1969).

A epinefrina, atuando através do receptores beta-adrenérgicos tem importantes efeitos sob o metabolismo da glicose. A produção dessa substância é aumentada tanto pela glicogenólise como pela gliconeogênese através de aminoácidos, piruvato e glicerol. Além desses efeitos, a epinefrina ainda inibe a utilização de glicose por diversos tecidos e inibe a secreção de insulina via receptores alfa 2. Todas essas ações culminam por prevenir a hipoglicemia. Os efeitos sobre o metabolismo da glicose podem ser menores com agentes beta 1 seletivos ou com drogas com ASI (SHORR, 1997).

As catecolaminas possuem um efeito importante no balanço do potássio, influenciando a distribuição desse eletrólito dentro e fora da célula. Particularmente a estimulação dos receptores beta 2 pela epinefrina promove o recrutamento desse íon para o ambiente intracelular, diminuindo a concentração plasmática de potássio. Esse efeito é revertido pelos BB, que impedem a entrada desse eletrólito para dentro da célula e resultam em aumento das concentrações plasmáticas. Novamente esse efeito é mais comum nos agentes não seletivos, como com o uso de propranolol ou labetalol (CASTELLINO, 1990; REID, 1986).

O uso dessa classe farmacêutica está associada, em alguns estudos, a aumento dos índices de depressão. Isso ocorre pelo fato de que os BB de maior lipolificidade estão sujeitos a maior penetração no SNC. Apesar de ser um efeito colateral muito relatado na literatura, alguns estudos demonstraram pouca relação do uso dessas drogas com esse efeito (KO, 2002). Da mesma maneira, a relação com fadiga e disfunção sexual demonstrou ser menos importante do que relatado em séries de casos antigas (KO, 2002; GHEORGHIADÉ, 2001).

Os BB interferem no metabolismo dos lipídios, estando associados a aumento do HDL-colesterol e dos triglicerídeos. Entretanto, esse efeito varia conforme o perfil farmacológico da droga e também de acordo com a seletividade do beta receptor (BONOW, 2013). Há relação do aumento de peso com o uso de BB. Uma revisão sistemática demonstrou essa relação, apresentando ganho médio de 1 quilo por paciente, principalmente nos primeiros meses do uso da droga (LESLIE, 2007; SHARMA, 2001; MANRIQUE, 2009).

Entretanto, o nebivolol demonstra ser bem tolerado pelos pacientes em tratamento de HAS e inclusive de IC. Em estudos clínicos, a maior parte dos efeitos adversos são descritos como leves a moderados, com incidência similar a placebo. Inclusive aqueles comuns com o uso de BB parecem ser menores com o uso dessa droga. O nebivolol parece interferir pouco sobre o metabolismo dos lípidos e da glicose (COCKCROFT, 2007; WEISS, 2006; MANRIQUE, 2009; MARKETOU, 2017).

4 METODOLOGIA

A metodologia da pesquisa foi baseada nas recomendações da Colaboração Cochrane para revisões sistemáticas e metanálises, dispostas no Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções (versão 5.1.0) (HIGGINS; GREEN, 2011) e do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*).

4.1 PERGUNTA DA PESQUISA

As perguntas do trabalho foram adaptadas conforme cada base de dado estudada, mas sempre baseadas no acrônimo PICO (população, intervenção, controle e desfecho) (HIGGINS; GREEN, 2011).

A população avaliada foram adultos (acima de 18 anos de idade, sem limite superior de idade), com diagnóstico de HAS (com ou sem tratamento prévio), de ambos os gêneros. Estudos em que os indivíduos não tinham o diagnóstico de HAS ou quando foi avaliada a retirada do nebivolol do esquema terapêutico foram excluídos da análise.

A intervenção terapêutica foi norteadada pelo uso de nebivolol, em qualquer dosagem, para o controle de HAS, apesar desse também ter sido avaliado para o controle de frequência cardíaca (FC) e em relação à segurança. O uso dessa medicação foi comparada com outros anti-hipertensivos, disponíveis para uso comercial no país do estudo, não limitando-se a medicamentos disponíveis apenas no Brasil. É vale salientar que todos os estudos incluídos tinham a formulação com o princípio ativo em comprimidos.

O controle consistiu no uso do placebo, representado nos estudos por comprimidos em igual forma e gosto daqueles com princípio ativo.

Os desfechos avaliados foram a redução da PAS (pressão arterial sistólica), redução da PAD (pressão arterial diastólica), redução da FC e segurança. Além disso também foram avaliados o número de efeitos colaterais e eventos adversos das medicações utilizadas em cada estudo.

Dessa maneira, a revisão sistemática teve como objetivo responder as seguintes perguntas: (1) o nebivolol é uma boa opção para se iniciar o tratamento da

HAS?, (2) o nebivolol apresenta resultados efetivos no controle da HAS tanto para a PAS tanto quanto para a PAD?, (3) Há bom controle da FC com esse anti-hipertensivo?, (4) Qual a eficácia e segurança do nebivolol em comparação com outros anti-hipertensivos comumente utilizados na prática clínica?

4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca foi elaborada com o objetivo de reunir o maior número possível de estudos das principais bases de dados sobre o assunto. Sendo assim foram selecionadas as cinco bases de dados: Medline (via Pubmed), Scopus, Cochrane, IPA (*international Pharmaceuticals Abstracts*) e Lilacs.

Para isso foram utilizados os descritores que englobavam o nome dos fármacos de interesse, hipertensão, classes de anti-hipertensivos, placebo, nomes comerciais do nebivolol e os números de registro do princípio ativo em estudos pré clínicos e clínicos (R65824 e R67555). As buscas nas bases de dados consistiram em encontrar ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e nas línguas de interesse (inglês, espanhol e português).

As estratégias de busca para cada base de dados são encontradas em APÊNDICE 1.

Além disso, também foi realizada busca por estudos na literatura cinza. Nessa etapa, novos artigos e resumos foram procurados de forma direta em congressos nacionais e locais brasileiros, americanos e europeus, assim como sites especializados como o *ISRCTN Registry* (em <http://www.controlled-trials.com>), <http://www.trialscentral.org> e <http://www.trialregister.nl>).

4.3 BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A procura pelos artigos foi feita nas bases de dados supracitadas, utilizando os dados de estratégia de busca dispostos no item acima (3.2) e realizada por dois pesquisadores independentes.

Foram selecionados para a análise os estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, publicados até o dia 31/07/15, escritos em inglês, espanhol ou português, que tiveram como pacientes adultos, com diagnóstico de HAS, que utilizaram aferição da PA na posição sentada, de acordo com as diretrizes de HAS vigentes

(MALACHIAS, 2016) e que respondessem as perguntas pré-estabelecidas nesse projeto.

A análise dos trabalhos foi realizada em duas etapas distintas. Inicialmente, os dois revisores, de maneira individual, avaliaram os textos apenas por título e resumo dos mesmos. Os trabalhos que foram incluídos apenas por um avaliador, foram alvo de consenso entre os avaliadores ou novamente revisados por um terceiro avaliador que decidiu pela inclusão ou exclusão do mesmo. A segunda etapa de avaliação consistiu na leitura na íntegra dos artigos científicos, que ocorreu da mesma maneira como tal da primeira etapa.

Os critérios de exclusão dos artigos, tanto na fase inicial como na fase final foram: artigos que não se tratassem de ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, que estudassem indivíduos sem o diagnóstico de HAS, que não avaliassem o uso do nebivolol ou que não atendessem os critérios de inclusão.

4.4 AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A avaliação crítica dos artigos incluídos, após as duas etapas de seleção, foi composta pela análise da qualidade metodológica dos artigos incluídos.

4.4.1 Avaliação da qualidade metodológica

De acordo com Rotta *et al* (2011), a qualidade metodológica avaliada de um ensaio clínico estudado remete ao grau de confiança pelo qual o desenho, a análise, a condução e o relato do trabalho limitam ao máximo a ocorrência de viés. Nesse sentido foi utilizada a Escala Validada de Jadad (JADAD, 1996) que é constituída pelas seguintes perguntas: (1) O estudo foi descrito como randomizado?, (2) O método de randomização é adequado?, (3) O estudo foi descrito como duplo-cego?, (4) O método de mascaramento foi usado adequadamente?, (5) Foram descritas as perdas e desistências?

Para as perguntas (1), (3) e (5) cada resposta sim foi equivalente a um ponto e cada resposta não foi equivalente a zero (nenhum ponto). Um ponto adicional foi dado para cada resposta positiva para as perguntas (2) e (4) e, de maneira similar, foi reduzido um ponto para cada resposta negativa a essas duas perguntas. Os estudos que não apresentaram respostas para essas últimas perguntas tiveram

valor atribuído de zero. Somente os estudos com pelo menos 3 (três) pontos (portanto, de média e alta qualidade) foram incluídos na metanálise (ver APÊNDICE 4).

4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os estudos incluídos na leitura na íntegra tiveram seus dados extraídos e tabulados em planilhas pré-estabelecidas, em que foram extraídos todos os dados de interesse como autor, ano, revista, país de publicação, população, se foram utilizadas drogas associadas a nebivolol, se foram realizadas fase de “wash-out” antes do início da droga em estudo, dados de controle de PAS, PAD, FC, taxa de desistência devido a efeito colateral, número total e coleta de efeitos colaterais e eventos adversos de cada estudo.

A eficácia dos medicamentos foi avaliada pelo controle da PAS e da PAD, após o período de uso dos mesmos em cada estudo. Além disso o controle da FC também foi pesquisada e incluída nessa avaliação. Em relação à segurança dos medicamentos, foram contabilizados os eventos adversos e efeitos colaterais, um a um, em cada estudo. Os mais frequentes foram cefaléia, tontura (principalmente esses dois primeiros), infecção do trato respiratório alto, dispnéia, constipação, rash cutâneo, parestesia, fadiga, sinusite, nasofaringite, palpitações, edema periférico, náuseas, entre outros. Vale salientar que foram computados os abandonos de tratamento devido a efeito colateral.

De uma maneira geral, os resultados coletados foram aqueles expressos na maneira de números ou porcentagens, em que o valor exato pudesse ser computado. Os dados dispostos em gráficos ou escritos de maneira aproximada não foram contabilizados.

Os dados foram coletados da maneira que apareceram nos estudos, em uma das seguintes situações:

1. Média com desvio padrão e tamanho amostral de cada grupo: a média poderia estar relatada no trabalho, ou poderia ser calculada subtraindo-se a média final da média basal (se não estivesse presente). Na presença de outras medidas de dispersão, como intervalo de confiança e erro padrão, estas foram transformadas em desvio padrão por meio de cálculos estatísticos definidos pela Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN,

2011). Intervalos de valores (*ranges*) não foram usados para estimar o desvio padrão, uma vez que são muito instáveis, crescendo à medida que o tamanho da amostra também aumenta, além de descrever os valores extremos dos resultados encontrados ao invés da variação média.

2. Diferença entre as médias relatada no artigo e desvio padrão, com tamanho amostral de cada grupo: na presença de outras medidas de dispersão, como intervalo de confiança e erro padrão, estas foram transformadas em desvio padrão por meio de cálculos estatísticos definidos pela Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011). Novamente, intervalos de valores (*ranges*) não foram considerados;

4.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para a realização das metanálises propostas, os dados coletados e tabulados pelos avaliadores foram organizados de acordo com as recomendações da Colaboração Cochrane (versão 5.2.0 do Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções) e das etapas recomendadas no material PRISMA (MOHER, 2010, citado por ROTTA, 2015).

Para as metanálises de dados contínuos (controle de PAS, PAD e FC) foram coletados dois formatos de dados: (1) média de redução, desvio padrão e tamanho amostral de cada grupo e (2) média e desvio padrão pré e pós intervenção e tamanho amostral de cada grupo (sendo adotado um valor de 0,5 para a correlação pré e pós intervenção entre os grupos) (URSINI, 2017).

Os resultados dicotômicos, para os desfechos de segurança, representados por ocorrência de eventos adversos (total), ocorrência de cefaléia e ocorrência de tontura foram coletados sempre considerando-se o número de eventos ocorridos em relação ao número total de participantes em cada braço do estudo. Foram considerados apenas os resultados expressos na forma numérica ou em porcentagem, sendo excluídos aqueles apresentados na forma de gráficos por impedirem uma extração ideal dos dados, promovendo a ocorrência de vieses. Risco relativo foi adotado como medida do efeito da intervenção, método do inverso da variância e intervalo de confiança de 95% como método estatístico e modelo de efeitos randômicos devido à grande variabilidade existente entre os estudos primários (ROTTA, 2015).

Para a condução das meta-análises foi utilizado o software Comprehensive Meta-Analysis (*Biostat, Inc, Englewood, NJ*).

A heterogeneidade entre os estudos foi analisada por meio da estatística do I^2 pois é facilmente interpretada. Os valores de I^2 podem variar de 0 a 100%, sendo que a heterogeneidade é considerada baixa quando I^2 é menor ou igual a 25%. Para valores de I^2 situados entre 25 e 50%, diz-se que há moderada heterogeneidade entre os estudos, e para um valor maior do que 50% a heterogeneidade é considerada alta (HIGGINS, 2003; BERWANGER, 2007). Nesse estudo, os resultados foram considerados heterogêneos quando I^2 foi maior que 50% (ROTTA, 2011).

A fim de avaliar a robustez dos resultados obtidos, foram realizadas distintas análises de sensibilidade da seguinte maneira (LAU; IOANNIDIS; SCHMID, 1997; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; HIGGINS; GREEN, 2011, citados por ROTTA, 2011):

1. Os dados também foram integrados utilizando-se outros métodos estatísticos, como modelo de efeitos fixos e método de Mantel – Haenszel, observando-se a ocorrência de disparidade nos resultados encontrados;
2. Realização de meta-análise cumulativa, sendo os estudos adicionados de forma sequencial, avaliando-se seu impacto na medida de efeito combinado;
3. Realização do inverso da meta-análise cumulativa, retirando-se de forma hipotética cada estudo, a fim de verificar a sua influência no resultado final da meta-análise.

Quando a retirada hipotética de um único estudo acarretou em diminuição do valor de I^2 para abaixo de 50%, estabeleceu-se que este foi o responsável pela alta heterogeneidade encontrada. As características metodológicas, clínicas e estatísticas deste estudo foram exploradas, a fim de verificar a presença de diferenças substanciais com os demais (LITTELL; CORCORAN; PILLAI, 2008, citados por ROTTA, 2011).

4.7 FINANCIAMENTO

Esse trabalho não contou com qualquer tipo de financiamento ou colaboração externa.

4.8 CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum dos participantes da pesquisa declara ter qualquer tipo de conflito de interesse com a realização desse trabalho.

5 RESULTADOS

5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Ao empregarmos estratégia de busca independente, adaptada para cada uma das cinco bases de dados utilizadas na procura dos artigos (ver APÊNDICE 1), foram encontrados 964 artigos. Além desses, foram encontrados mais 17 artigos através da busca em literatura cinza, totalizando 981 artigos.

A figura 2 apresenta o organograma da seleção dos trabalhos, desde sua triagem até seleção para inclusão em alguma das metanálises realizadas. Foi adotado o modelo sugerido por Moher, *et al.* (*the PRISMA statement*, 2010).

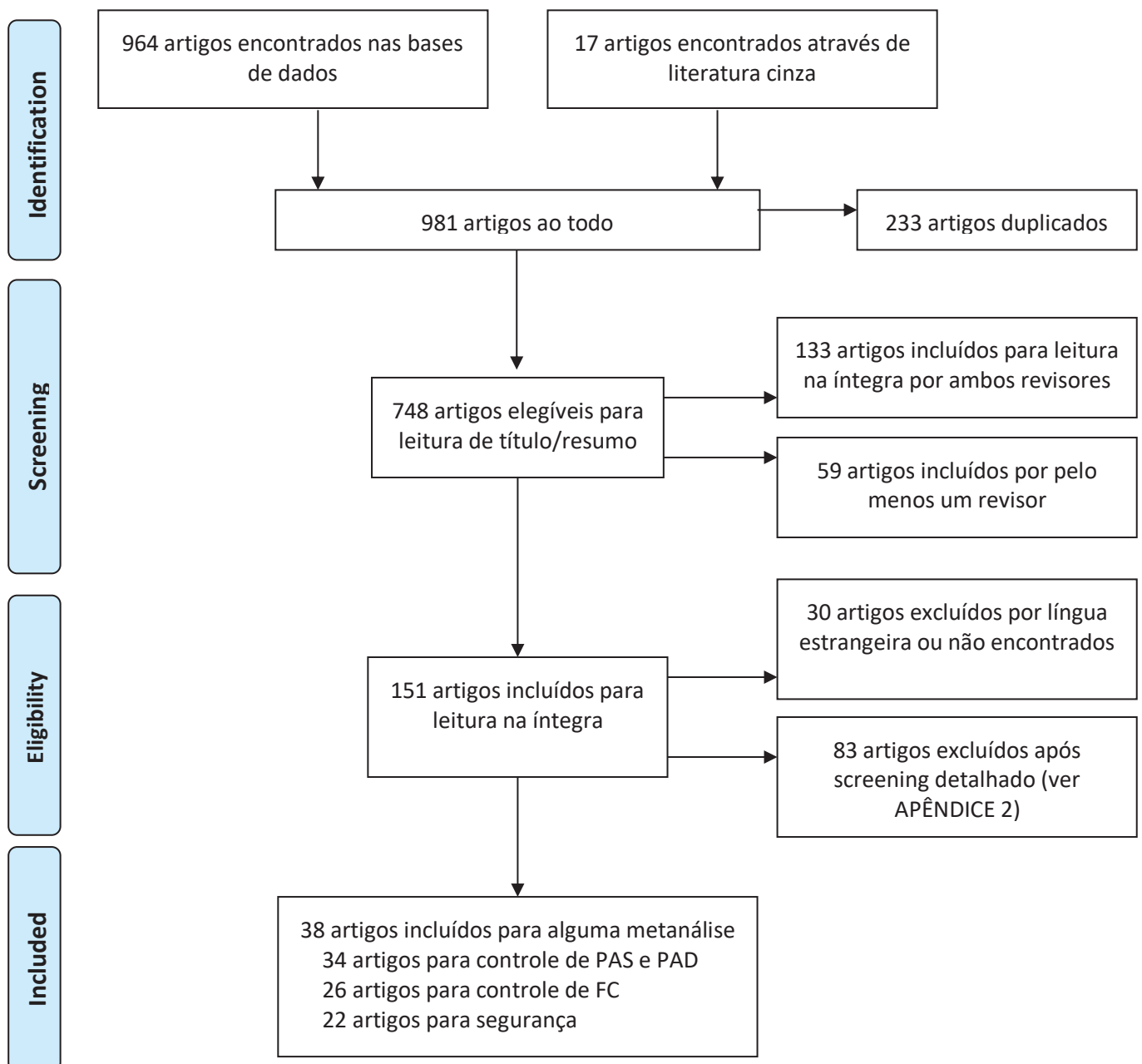


FIGURA 2 – ORGANOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

FONTE: o autor (2017)

NOTA: Coluna da esquerda mantida com termos em inglês pois segue modelo sugerido por Moher et al (2010).

5.1.1 Análise de publicações

Os artigos incluídos para pelo menos alguma das metanálises realizadas foram avaliados de acordo com a Escala Validada de Jadad (JADAD, 1996). Para maiores detalhes, ver APÊNDICE 4.

5.2 METANÁLISES DE COMPARAÇÕES DIRETAS

Para esse projeto foi optado pela realização de apenas metanálises de comparações diretas, de efeito randômico.

5.2.1 Metanálises de redução de PAS

Para as metanálises de redução de PAS e PAD foram incluídos 34 ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos. Elas foram divididas entre as comparações com placebo, inicialmente, e em seguida com as classes de anti hipertensivos para permitir melhor comparação das mesmas com o nebivolol, agente de estudo nesse trabalho.

5.2.1.1 Nebivolol e placebo

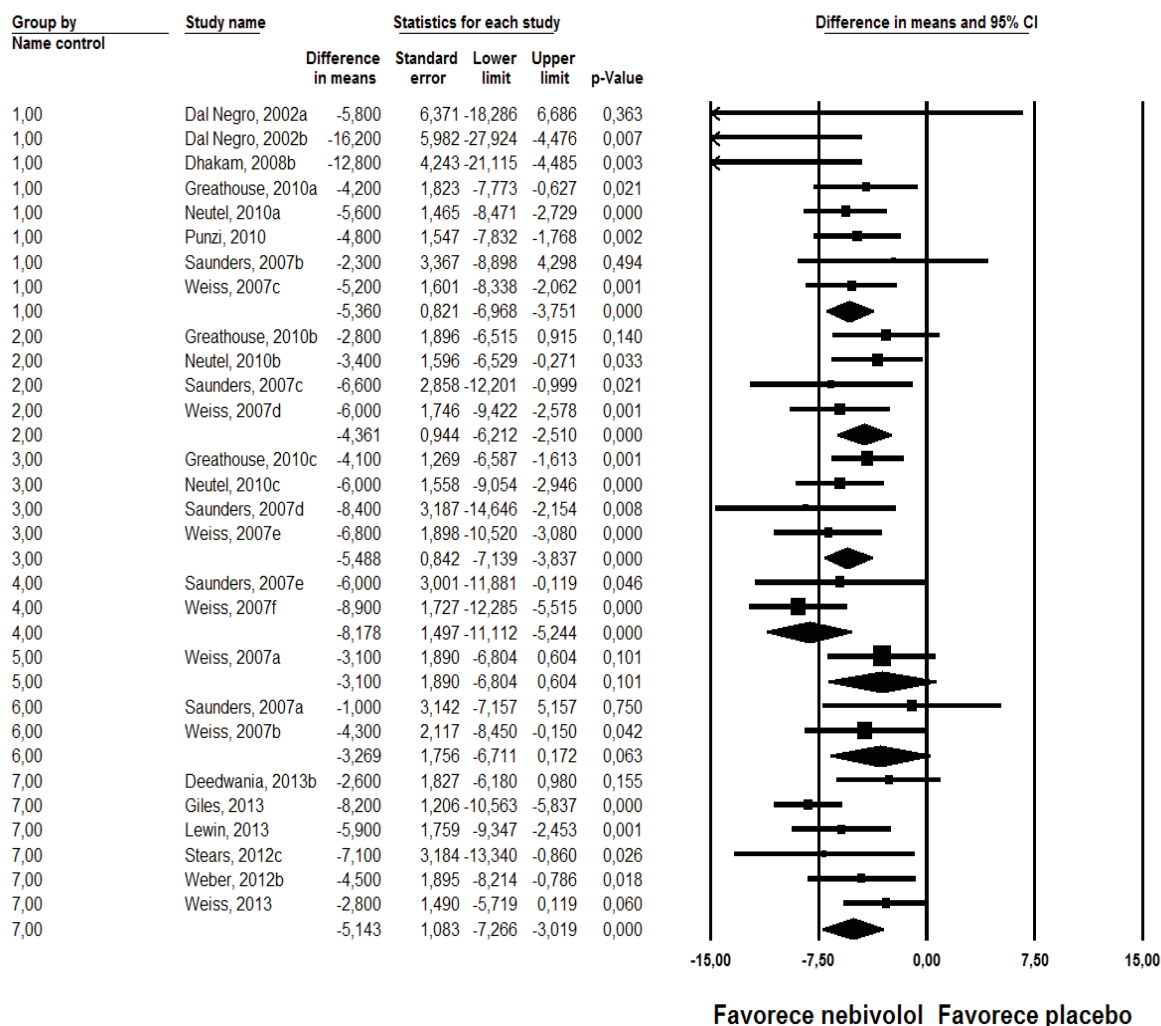


GRÁFICO 1 – RESULTADO DAS METANÁLISES DAS DIFERENTES DOSES DE NEBIVOLOL VERSUS PLACEBO PARA O CONTROLE DA PAS

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (1) nebivolol na dose de 5 mg, (2) nebivolol na dose de 10 mg, (3) nebivolol na dose de 20 mg, (4) nebivolol na dose de 40 mg, (5) nebivolol na dose de 1,25 mg, (6) nebivolol na dose de 2,5 mg e (7) nebivolol em combinações de mais de uma dose.

Em relação à heterogeneidade (em porcentagem), temos, para cada dose da droga nesse caso: 2,5 mg: zero, 5 mg: 9,8%, 10 mg: zero, 20 mg: zero, 40 mg:

zero e para combinações com várias doses (representada pelo número 7 no gráfico): 56%.

Na dose de 1,25 mg não foi possível realizar o cálculo da heterogeneidade porque apenas um estudo foi incluído nessa análise.

Para todos os grupos de doses de 5 mg ou maiores, houve diferença estatisticamente significativa a favor do nebivolol.

5.2.1.2 Nebivolol e outros betabloqueadores

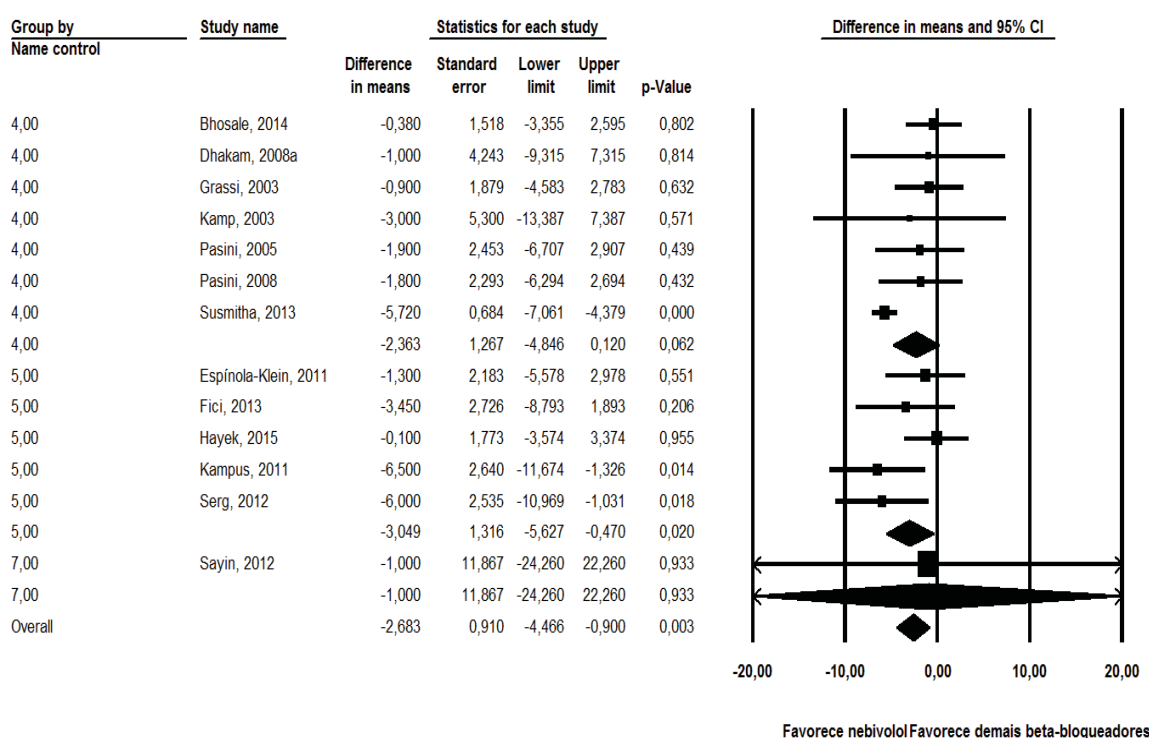


GRÁFICO 2 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS OUTROS BETABLOQUEADORES PARA O CONTROLE DA PAS

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (4) atenolol, (5) metoprolol e (7) carvedilol. Não foram acrescentados outros BB porque não foram encontrados ensaios clínicos que respeitassem os critérios de inclusão para esse trabalho (e que comparassem o uso com nebivolol).

Em relação à heterogeneidade, representada em porcentagem, para atenolol resultou em 64,5%, para metoprolol em 37,5% e para carvedilol não foi

calculada pois apenas um estudo foi incluído. A heterogeneidade global foi de 51,4%.

Apesar de serem incluídos sete ensaios clínicos que compararam o uso de atenolol versus nebivolol, não houve diferença estatística entre as duas drogas. Da mesma forma, associado ao fato de haver apenas um estudo que respeitasse os critérios de inclusão desse trabalho, não houve diferença na comparação com carvedilol. Entretanto, houve diferença a favor do nebivolol em comparação com o metoprolol.

No resultado global, houve diferença estatística a favor do uso de nebivolol em comparação ao uso de outros BB para o controle da PAS ($p = 0,003$).

5.2.1.3 Nebivolol e inibidores da enzima conversora da angiotensina

Foram encontrados apenas dois estudos que compararam nebivolol e lisinopril, não apresentando diferença estatística a favor de uma ou outra droga no controle da PAS.

5.2.1.4 Nebivolol e bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II

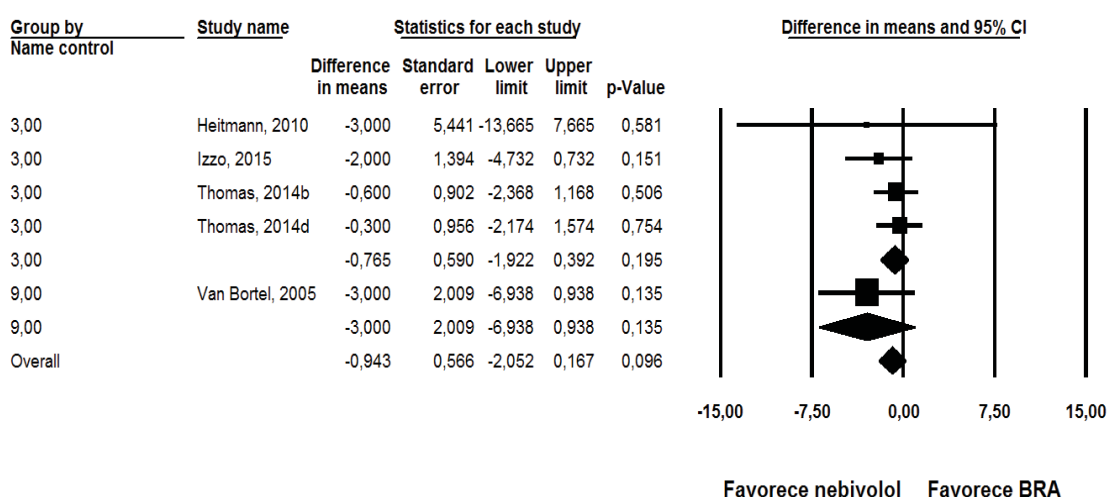


GRÁFICO 3 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES AT1 DA ANGIOTENSINA II PARA O CONTROLE DA PAS

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (3) valsartana e (9) losartana. Não foram

acrescentados outros BRA porque não foram encontrados ensaios clínicos que respeitassem os critérios de inclusão para esse trabalho (e que comparassem o uso com nebivolol).

Em relação à heterogeneidade, foi igual a zero para valsartana e não foi calculada para losartana, visto que apenas um estudo foi utilizado. A heterogeneidade global foi igual a zero.

Não foi encontrada diferença estatisticamente relevante na comparação do nebivolol individualmente com valsartana ou losartana. Da mesma maneira, não houve diferença estatística significativa no controle da PAS para nebivolol ou BRA.

5.2.1.5 Nebivolol e diuréticos

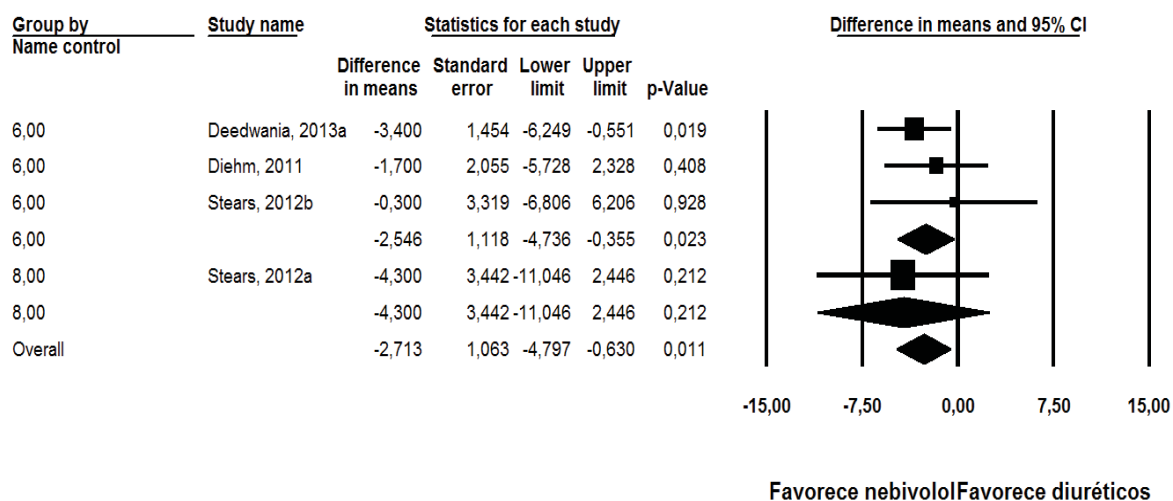


GRÁFICO 4 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS DIURÉTICOS PARA O CONTROLE DA PAS

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (6) hidroclorotiazida e (8) amilorida. Não foram acrescentados outros diuréticos porque não foram encontrados ensaios clínicos que respeitassem os critérios de inclusão para esse trabalho (e que comparassem o uso com nebivolol).

Em relação à heterogeneidade, ela foi igual a zero para hidroclorotiazida e não foi calculada para amilorida, visto que foi utilizado apenas um estudo. Sendo assim, a heterogeneidade global foi igual a zero.

Em comparação com a hidroclorotiazida, houve diferença estatisticamente relevante a favor do nebivolol. E em comparação a amilorida, houve tendência para

nebivolol. No resultado global, o resultado foi estatisticamente significativo a favor do nebivolol (com valor de $p = 0,01$).

5.2.1.6 Nebivolol e bloqueadores do canal de cálcio

Foram encontrados apenas dois estudos que compararam (1) nebivolol e nifedipina (de liberação prolongada) e (2) nebivolol e verapamil, não apresentando diferença estatística a favor de uma ou outra droga no controle da PAS, para ambos os estudos.

5.2.2 Metanálises de redução de PAD

Da mesma forma como apresentado em relação a PAS, primeiro há a comparação com placebo, em seguida com as principais classes de antihipertensivos.

5.2.2.1 Nebivolol e placebo

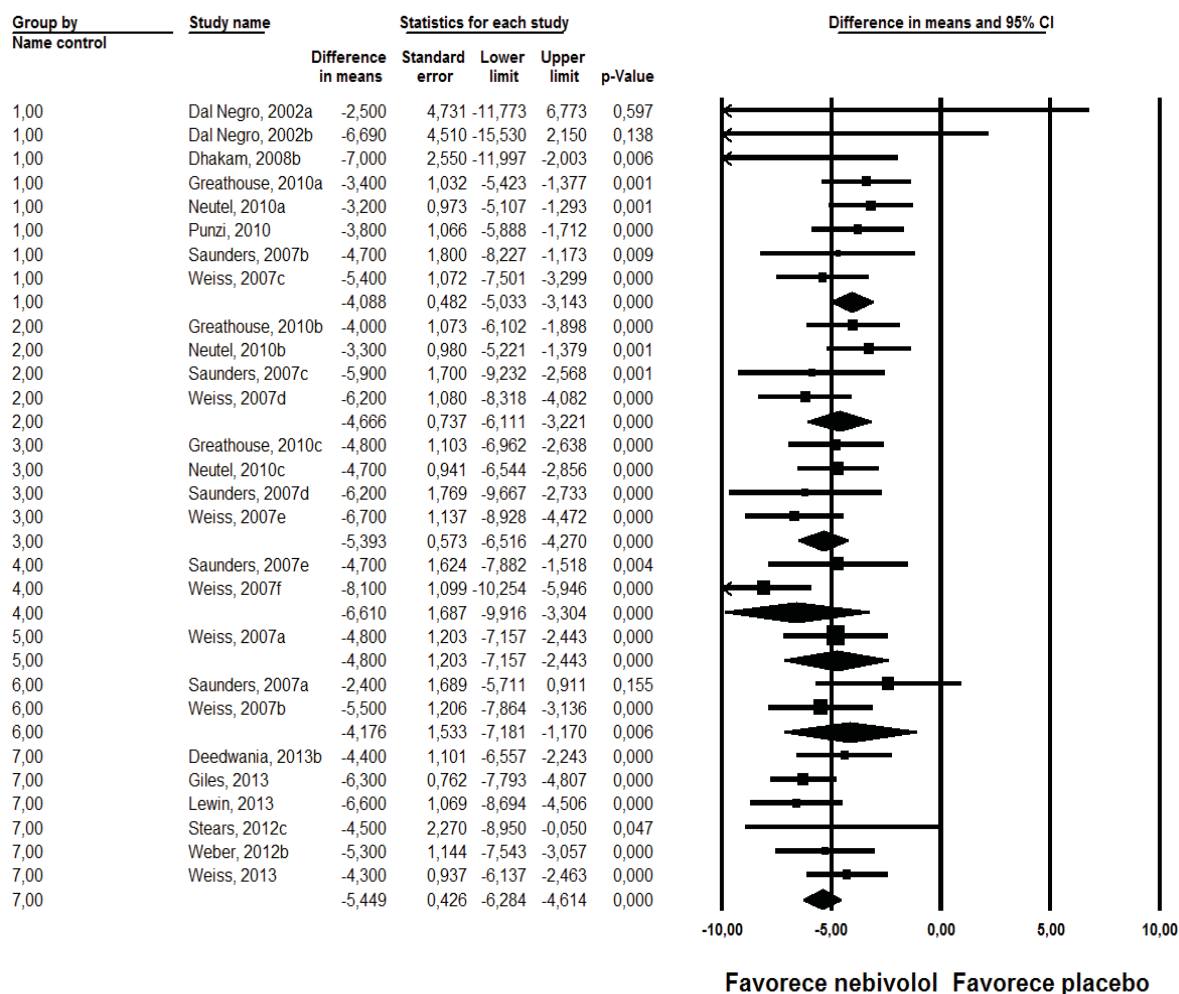


GRÁFICO 5 – RESULTADO DAS METANÁLISES DAS DIFERENTES DOSES DE NEBIVOLOL VERSUS PLACEBO PARA O CONTROLE DA PAD

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (1) nebivolol na dose de 5 mg, (2) nebivolol na dose de 10 mg, (3) nebivolol na dose de 20 mg, (4) nebivolol na dose de 40 mg, (5) nebivolol na dose de 1,25 mg, (6) nebivolol na dose de 2,5 mg e (7) nebivolol em combinações de mais de uma dose.

Em relação à heterogeneidade (em porcentagem), temos, para cada dose da droga nesse caso: 2,5 mg: 55,2%, 5 mg: zero, 10 mg: 38%, 20 mg: zero, 40 mg: 66,7% e para combinações com várias doses (representada pelo número 7 no gráfico): zero.

Para todos os subgrupos foi encontrada diferença estatisticamente significativa a favor do nebivolol.

5.2.2.2 Nebivolol e outros betabloqueadores

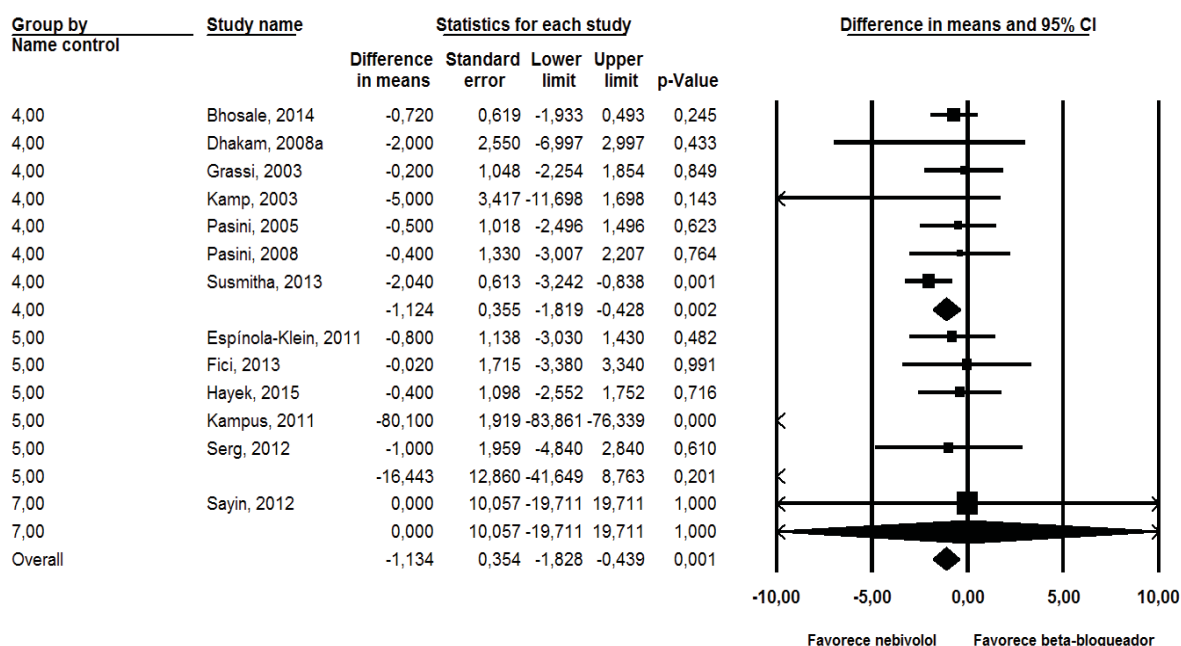


GRÁFICO 6 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS OUTROS BETABLOQUEADORES PARA O CONTROLE DA PAD

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (4) atenolol, (5) metoprolol e (7) carvedilol. Não foram acrescentados outros BB porque não foram encontrados ensaios clínicos que respeitassem os critérios de inclusão para esse trabalho (e que comparassem o uso com nebivolol).

A heterogeneidade global entre os estudos, aqui, é elevada (99, 3%).

Apesar de novamente não haver diferença estatística na comparação com carvedilol (presença de apenas um estudo) ou metoprolol, o nebivolol mostrou-se superior ao atenolol. Além disso, o resultado, global, favoreceu o uso do nebivolol no controle da PAD, com valor estatisticamente significativo ($p = 0,001$).

5.2.2.3 Nebivolol e inibidores da enzima conversora da angiotensina

Como já salientado anteriormente, foram encontrados apenas dois estudos que compararam nebivolol e lisinopril. Da mesma maneira que referente a PAS, também não houve diferença estatística a favor de uma ou outra droga no controle da PAD.

5.2.2.4 Nebivolol e bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina 2

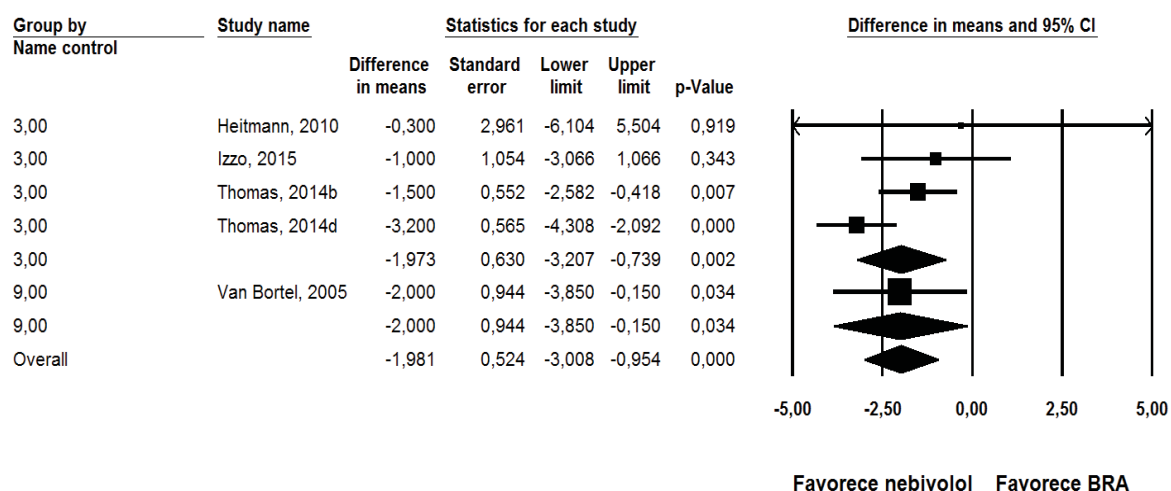


GRÁFICO 7 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES AT1 DA ANGIOTENSINA II PARA O CONTROLE DA PAD

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (3) valsartana e (9) losartana. Não foram acrescentados outros BRA porque não foram encontrados ensaios clínicos que respeitassem os critérios de inclusão para esse trabalho (e que comparassem o uso com nebivolol).

Para essa comparação, a heterogeneidade global foi de 37,8%.

O nebivolol foi mais eficiente no controle da PAD, apresentando diferença estatística em relação isolada a ambas as drogas (valsartana e losartana) e na análise conjunta, com valor de $p = 0,0001$.

5.2.2.5 Nebivolol e diuréticos

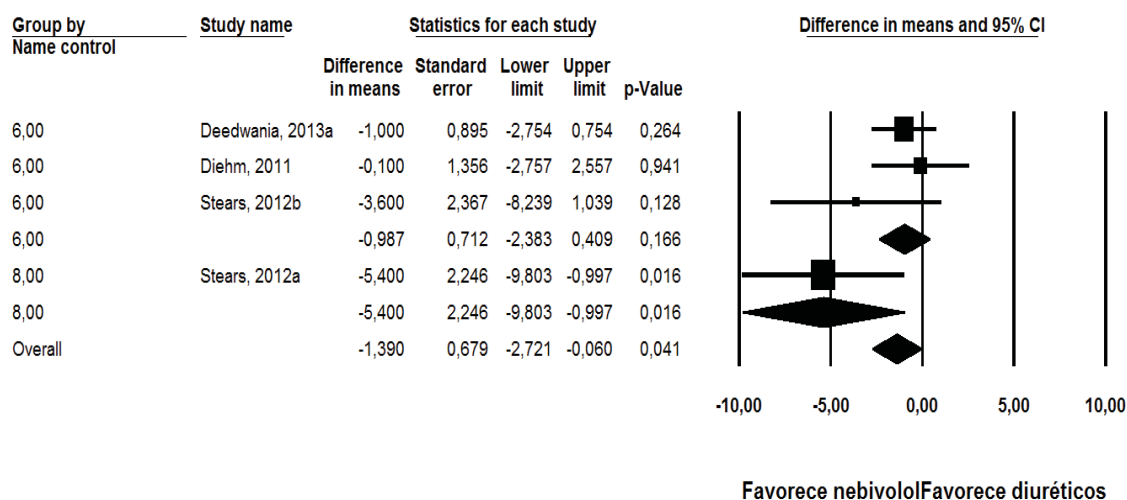


GRÁFICO 8 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS DIURÉTICOS PARA O CONTROLE DA PAD

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (6) hidroclorotiazida e (8) amilorida. Não foram acrescentados outros diuréticos porque não foram encontrados ensaios clínicos que respeitassem os critérios de inclusão para esse trabalho (e que comparassem o uso com nebivolol).

Em relação à heterogeneidade, o valor foi igual a zero para hidroclorotiazida e novamente não foi possível calcular para amilorida (presença de apenas um estudo). O valor global da mesma foi de 41,8%.

Apesar de não diferença estatística na comparação isolada do nebivolol com hidroclorotiazida ou amilorida, o resultado global foi estatisticamente relevante a favor do nebivolol para o controle de PAD, com valor de $p = 0,041$.

5.2.2.6 Nebivolol e bloqueadores do canal de cálcio

Apesar de terem sido encontrados apenas dois estudos que compararam (1) nebivolol e nifedipina (de liberação prolongada) e (2) nebivolol e verapamil, houve diferença estatisticamente relevante, no resultado global, a favor do nebivolol em detrimento aos BCC, com valor de $p = 0,0001$.

5.2.3 Metanálises de controle de FC

Para as metanálises de redução FC foram incluídos 26 ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos. Da mesma forma como anteriormente, elas foram divididas entre as comparações com placebo, inicialmente, e em seguida com as classes de antihipertensivos para permitir melhor comparação das mesmas com o nebivolol.

5.2.3.1 Nebivolol e placebo

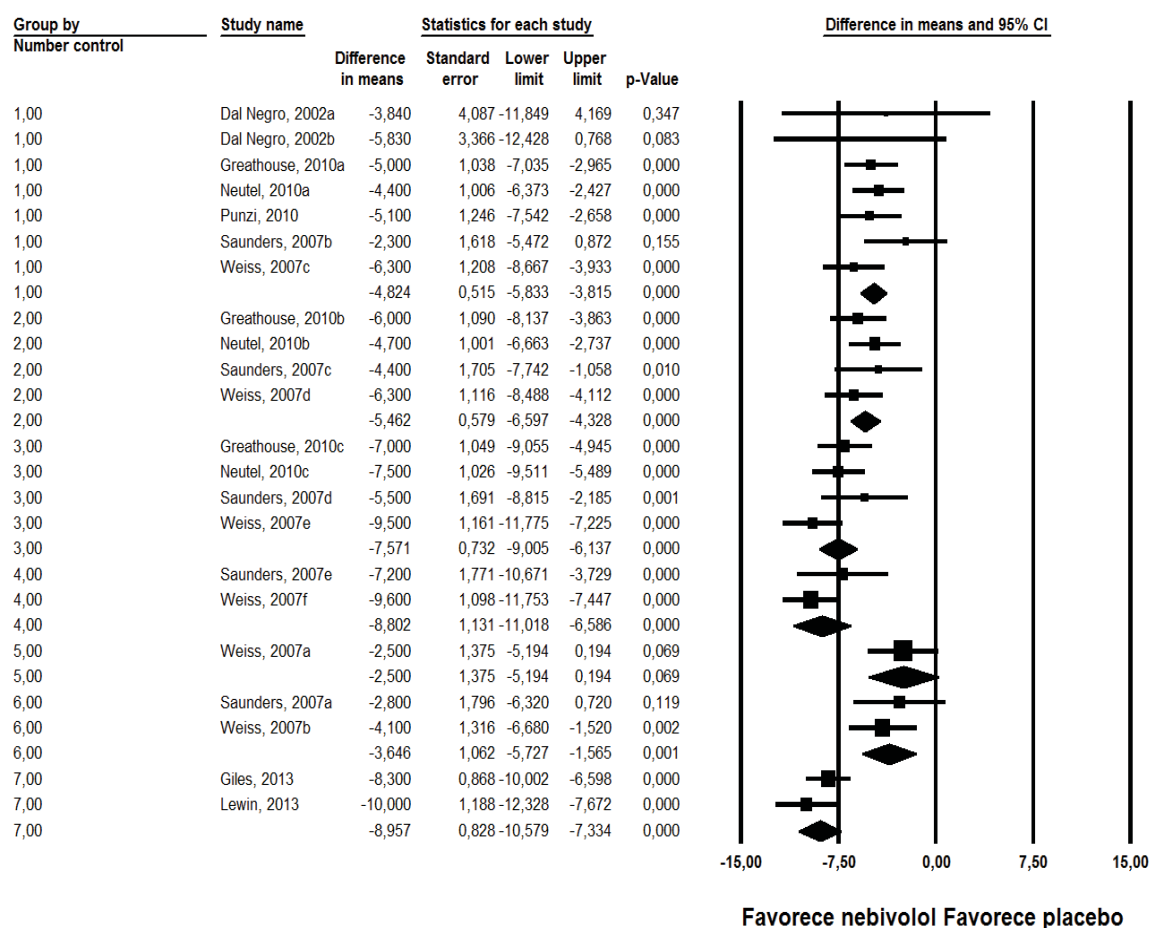


GRÁFICO 9 – RESULTADO DAS METANÁLISES DAS DIFERENTES DOSES DE NEBIVOLOL VERSUS PLACEBO PARA O CONTROLE DA FC

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (1) nebivolol na dose de 5 mg, (2) nebivolol na dose de 10 mg, (3) nebivolol na dose de 20 mg, (4) nebivolol na dose de 40 mg, (5) nebivolol na dose de 1,25 mg, (6) nebivolol na dose de 2,5 mg e (7) nebivolol em combinações de mais de uma dose.

Em relação à heterogeneidade, temos, para cada dose da droga: 2,5 mg: zero, 5 mg: zero, 10 mg: zero, 20 mg: 34,1%, 40 mg: 24,6% e para combinações com várias doses (representada pelo número 7 no gráfico): 25,1%. Ela não foi calculada para a dose de 1,25 mg porque foi encontrado apenas um estudo que preenchia os critérios de inclusão desse projeto.

Com exceção para a dose de 1,25 mg, para todos os subgrupos foi encontrada diferença estatisticamente significativa a favor do nebivolol.

5.2.3.2 Nebivolol e outros betabloqueadores

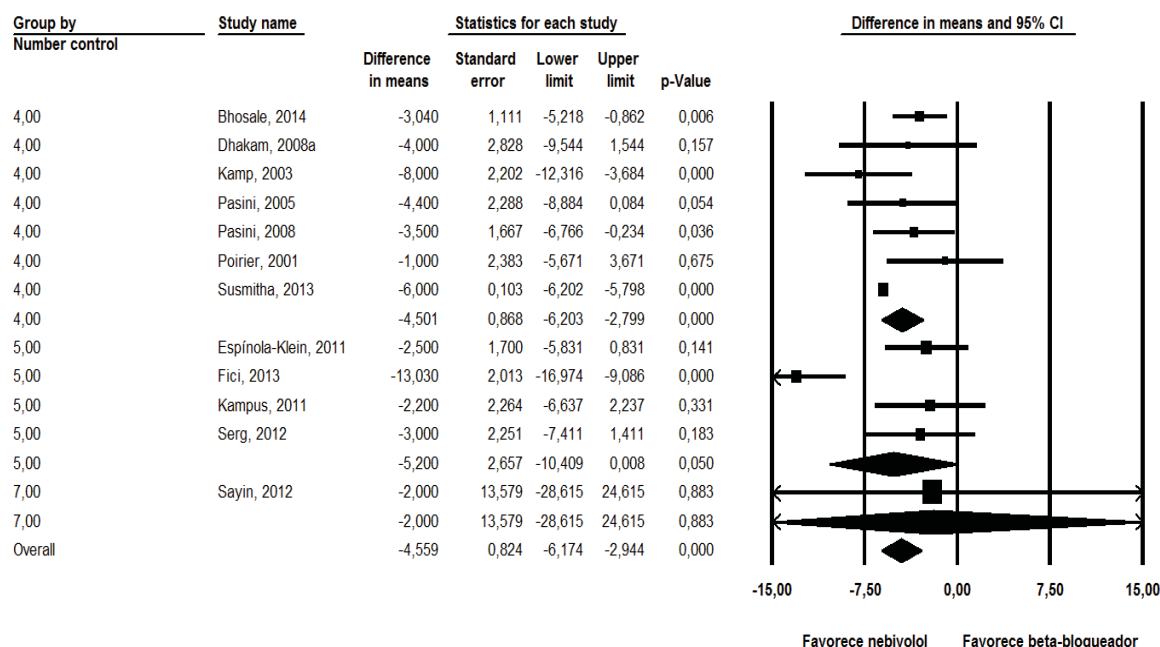


GRÁFICO 10 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS OUTROS BETABLOQUEADORES PARA O CONTROLE DA FC
FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (4) atenolol, (5) metoprolol e (7) carvedilol. Não foram acrescentados outros BB porque não foram encontrados ensaios clínicos que respeitassem os critérios de inclusão para esse trabalho (e que comparassem o uso com nebivolol).

Em relação à heterogeneidade, os valores foram de 60,9% para os estudos com atenolol, de 85,3% para metoprolol e não foi calculada para carvedilol (apenas um estudo incluído). O valor global foi de 69,8%.

Apesar de não haver diferença estatisticamente relevante na comparação com carvedilol, houve diferença na comparação isolada tanto de atenolol quanto de

metoprolol. Além disso, no resultado global com BB, houve diferença estatisticamente significativa a favor do nebivolol, com valor de $p = 0,0001$.

5.2.3.3 Nebivolol e inibidores da enzima conversora da angiotensina

Para a comparação com IECA foi encontrado apenas um estudo que utilizou lisinopril. Não houve diferença estatisticamente relevante na comparação com nebivolol.

5.2.3.4 Nebivolol e bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina 2

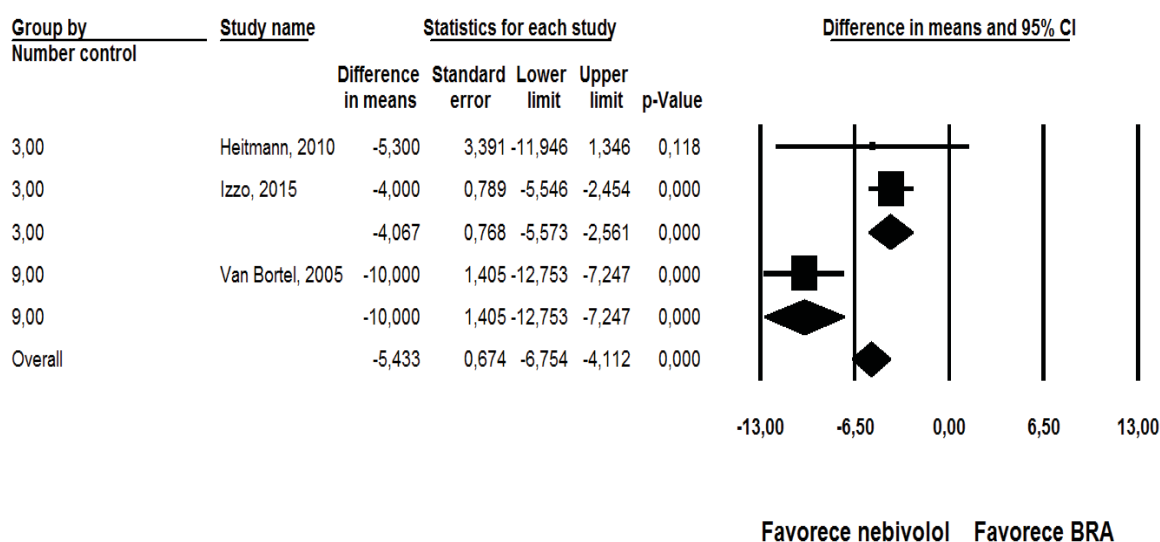


GRÁFICO 11 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES AT1 DA ANGIOTENSINA II PARA O CONTROLE DA FC

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (3) valsartana e (9) losartana. Não foram acrescentados outros BRA porque não foram encontrados ensaios clínicos que respeitassem os critérios de inclusão para esse trabalho (e que comparassem o uso com nebivolol).

A heterogeneidade foi igual a zero para valsartana e não pode ser calculada para losartana devido a presença de apenas um estudo. Entretanto, o valor global foi de 85,6%.

Foi encontrada diferença estatisticamente relativa na comparação individual do nebivolol com valsartana, com losartana e com a classe, com significativo valor de $p = 0,0001$.

5.2.3.5 Nebivolol e diuréticos

Não houveram estudos que avaliaram a comparação do controle de FC entre nebivolol e diuréticos.

5.2.3.6 Nebivolol e bloqueadores do canal de cálcio

Na comparação com os BCC houve apenas um estudo com nifedipina (de liberação prolongada), havendo diferença estatisticamente significativa a favor de nebivolol ($p = 0,01$).

5.2.4 Metanálises de segurança

Para as metanálises de segurança foram incluídos 22 ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos. Da mesma forma como anteriormente, elas foram divididas entre as comparações com placebo, inicialmente, e em seguida com as classes de antihipertensivos para permitir melhor comparação das mesmas com o nebivolol.

5.2.4.1 Ocorrência de eventos adversos

Os efeitos adversos foram analisados globalmente e, na sequência, separados em cefaléia e tontura, os efeitos adversos mais comumente relatados nos trabalhos.

5.2.4.1.1 Nebivolol e placebo

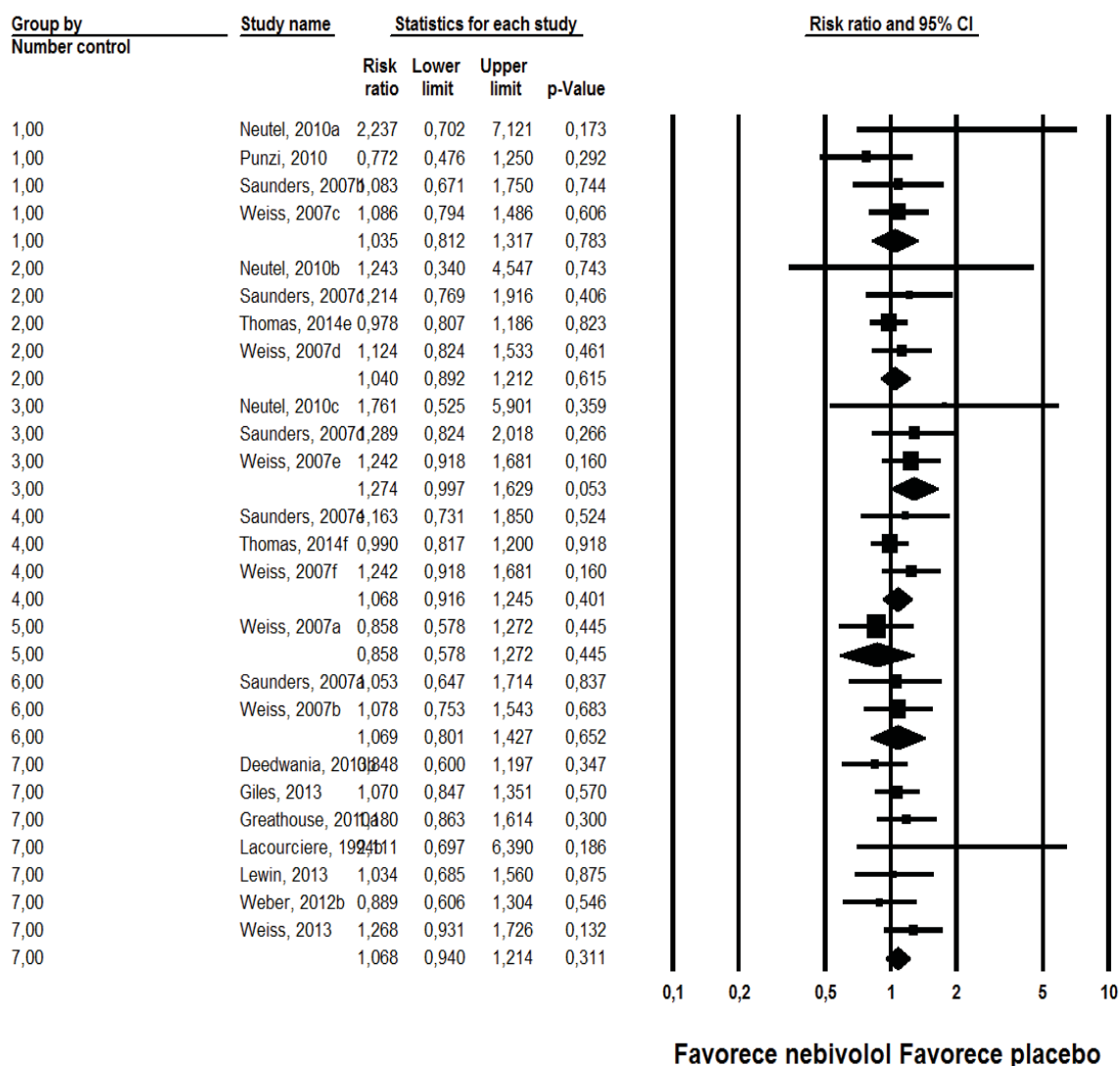


GRÁFICO 12 – RESULTADO DAS METANÁLISES DAS DIFERENTES DOSES DE NEBIVOLOL VERSUS PLACEBO PARA EVENTOS ADVERSOS

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (1) nebivolol na dose de 5 mg, (2) nebivolol na dose de 10 mg, (3) nebivolol na dose de 20 mg, (4) nebivolol na dose de 40 mg, (5) nebivolol na dose de 1,25 mg, (6) nebivolol na dose de 2,5 mg e (7) nebivolol em combinações de mais de uma dose.

Em relação à heterogeneidade, temos, para cada dose da droga: 2,5 mg: zero, 5 mg: 7,7%, 10 mg: zero, 20 mg: zero, 40 mg: zero e para combinações com várias doses (representada pelo número 7 no gráfico): zero. Ela não foi calculada para a dose de 1,25 mg porque foi encontrado apenas um estudo que preenchia os critérios de inclusão desse projeto.

Para nenhum grupo foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre nebivolol e placebo.

5.2.4.1.2 Nebivolol e outros betabloqueadores

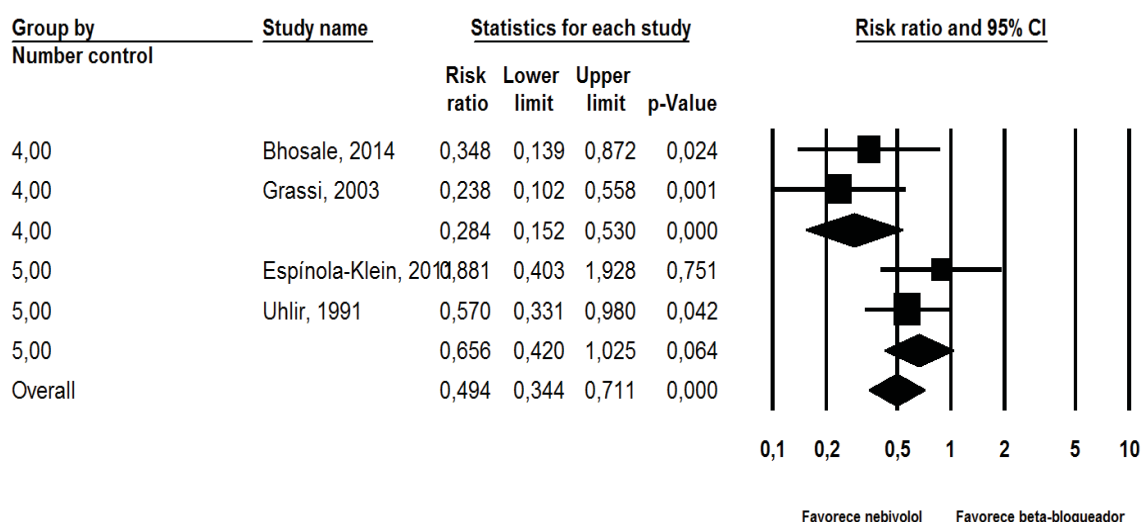


GRÁFICO 13 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS OUTROS BETABLOQUEADORES PARA EVENTOS ADVERSOS

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (4) atenolol, (5) metoprolol. Não foram acrescentados outros BB porque não foram encontrados ensaios clínicos que respeitassem os critérios de inclusão para esse trabalho (e que comparassem o uso com nebivolol).

A heterogeneidade foi igual a zero, tanto para atenolol quanto para metoprolol. A heterogeneidade global foi de 47,8%.

Como teve apenas um trabalho com carvedilol, esse não foi incluído na metanálise e também não houve diferença estatisticamente significativa em comparação com nebivolol. Da mesma forma ocorreu na comparação com metoprolol (com dois estudos incluídos). Entretanto, houve diferença estatisticamente relevante na comparação com atenolol e no resultado global, ambos favorecendo o nebivolol ($p = 0,0001$, para resultado global).

5.2.4.1.3 Nebivolol e inibidores da enzima conversora da angiotensina

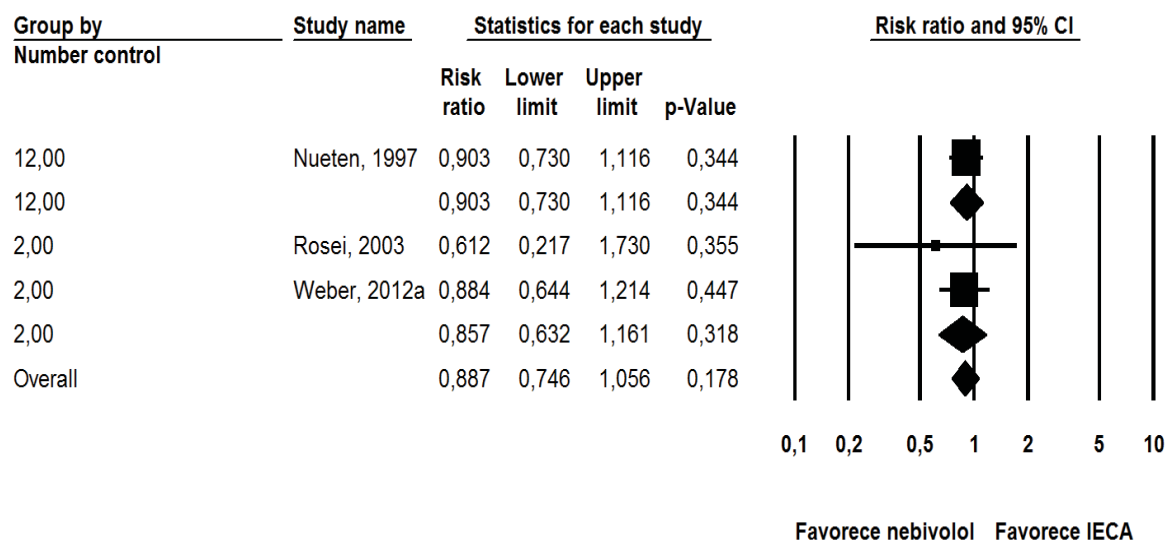


GRÁFICO 14 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS INIBIDORES DA ENZIMA CARDIOVERSORA DA ANGIOTENSINA PARA EVENTOS ADVERSOS

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (12) enalapril e (2) lisinopril. Não foram acrescentados outros IECA porque não foram encontrados ensaios clínicos que respeitassem os critérios de inclusão para esse trabalho (e que comparassem o uso com nebivolol).

A heterogeneidade foi zero para lisinopril e não foi calculada para enalapril, visto que apenas um estudo foi incluído na análise. O valor global também foi de zero.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre nebivolol e (1) enalapril, (2) lisinopril e (3) IECA (esse último com valor de $p = 0,178$).

5.2.4.1.4 Nebivolol e bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina 2

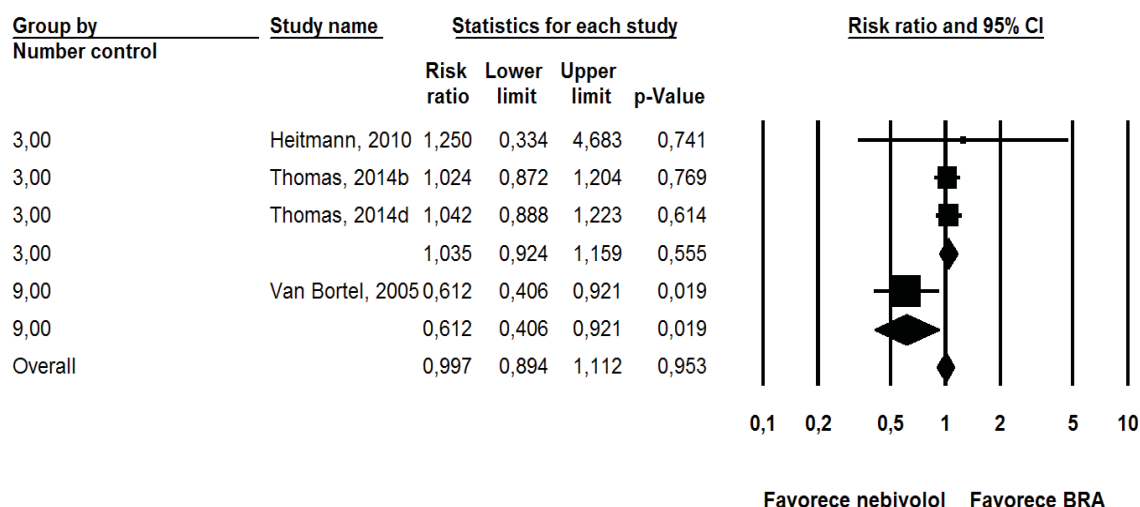


GRÁFICO 15 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS BLOQUEADORES DOS RECEPTORES AT1 DA ANGIOTENSINA II PARA EVENTOS ADVERSOS

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (3) valsartana e (9) losartana. Não foram acrescentados outros BRA porque não foram encontrados ensaios clínicos que respeitassem os critérios de inclusão para esse trabalho (e que comparassem o uso com nebivolol).

A heterogeneidade foi de zero para valsartana e não pode ser calculada para losartana (apenas um estudo incluído na análise). O valor global dessa foi de 49,8%.

Apesar de não haver diferença estatisticamente relevante do nebivolol em comparação com os BRA ($p = 0,953$), houve diferença na comparação isolada com losartana, favorecendo o nebivolol.

5.2.4.1.5 Nebivolol e diuréticos

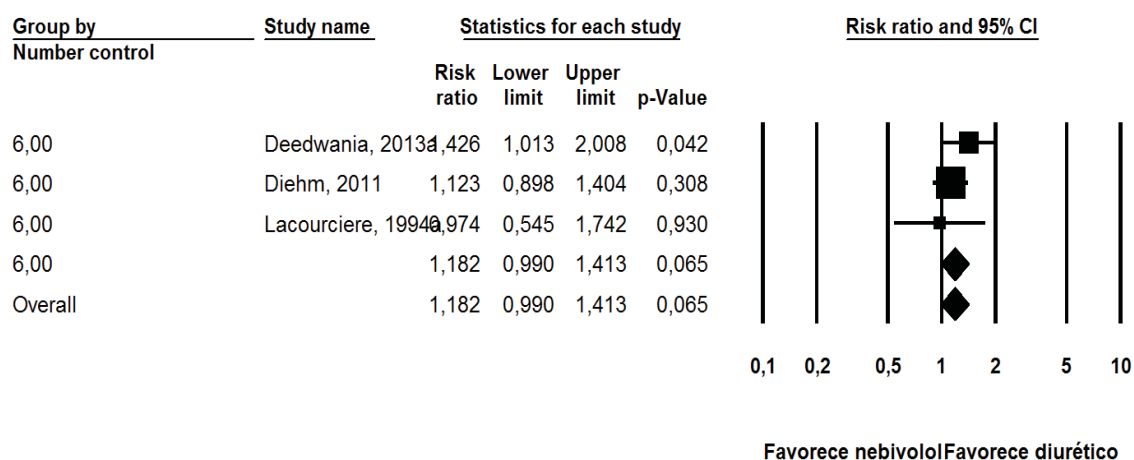


GRÁFICO 16 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS DIURÉTICOS PARA EVENTOS ADVERSOS

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, o número 6, representado a esquerda dos estudos representa hidroclorotiazida. Não foram acrescentados outros diuréticos porque não foram encontrados ensaios clínicos que respeitassem os critérios de inclusão para esse trabalho (e que comparassem o uso com nebivolol).

O valor da heterogeneidade foi de zero.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre nebivolol e hidroclorotiazida ($p = 0,065$), único diurético tiazídico que pode ser incluído na análise.

5.2.4.1.6 Nebivolol e bloqueadores do canal de cálcio

Não houveram trabalhos que compararam os eventos adversos entre nebivolol e BCC.

5.2.4.2 Ocorrência de cefaléia

5.2.4.2.1 Nebivolol e placebo

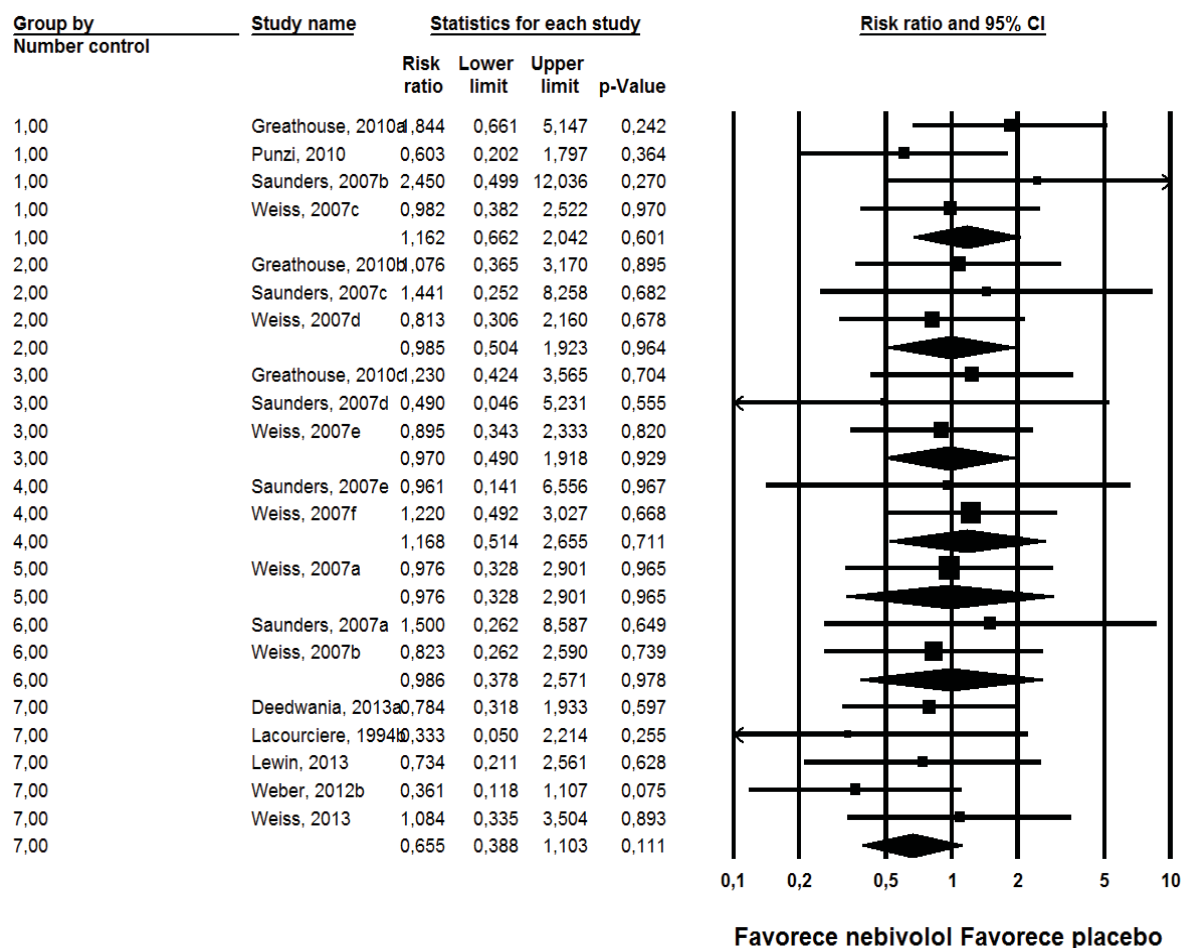


GRÁFICO 17 – RESULTADO DAS METANÁLISES DAS DIFERENTES DOSES DE NEBIVOLOL VERSUS PLACEBO PARA OCORRÊNCIA DE CEFALÉIA

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (1) nebivolol na dose de 5 mg, (2) nebivolol na dose de 10 mg, (3) nebivolol na dose de 20 mg, (4) nebivolol na dose de 40 mg, (5) nebivolol na dose de 1,25 mg, (6) nebivolol na dose de 2,5 mg e (7) nebivolol em combinações de mais de uma dose.

Em relação à heterogeneidade para cada dose da droga: 2,5 mg: zero, 5 mg: 4,2%, 10 mg: zero, 20 mg: zero, 40 mg: zero e para combinações com várias doses (representada pelo número 7 no gráfico): zero. Ela não foi calculada para a dose de 1,25 mg porque foi encontrado apenas um estudo que preenchia os critérios de inclusão desse projeto.

Para nenhum subgrupo foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre nebivolol e placebo.

5.2.4.2.2 Nebivolol e outros betabloqueadores

Aqui foram encontrados apenas dois estudos, que compararam a ocorrência de cefaléia entre nebivolol e atenolol, sem encontrar diferença estatisticamente relevante ($p = 0,322$).

5.2.4.2.3 Nebivolol e inibidores da enzima conversora da angiotensina

Novamente foram encontrados apenas dois estudos, um com lisinopril e outro com enalapril, não sendo encontradas diferenças estatisticamente significantes na comparação com nebivolol.

5.2.4.2.4 Nebivolol e bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina 2

Na comparação com os BRA foi encontrado apenas um estudo com losartana, não havendo diferença estatisticamente significativa na comparação com o nebivolol ($p = 0,122$).

5.2.4.2.5 Nebivolol e diuréticos

Na comparação de ocorrência de cefaléia com essa classe de antihipertensivos foram encontrados dois estudos que utilizaram hidroclorotiazida. Novamente não houve diferença estatisticamente relativa na comparação com o uso de nebivolol ($p = 0,626$).

5.2.4.2.6 Nebivolol e bloqueadores do canal de cálcio

Na comparação com BCC foi encontrado apenas um estudo que utilizou nifedipina de liberação prolongada. Não houve diferença estatisticamente significativa (valor de $p = 0,305$).

5.2.4.3 Ocorrência de tontura

5.2.4.3.1 Nebivolol e placebo

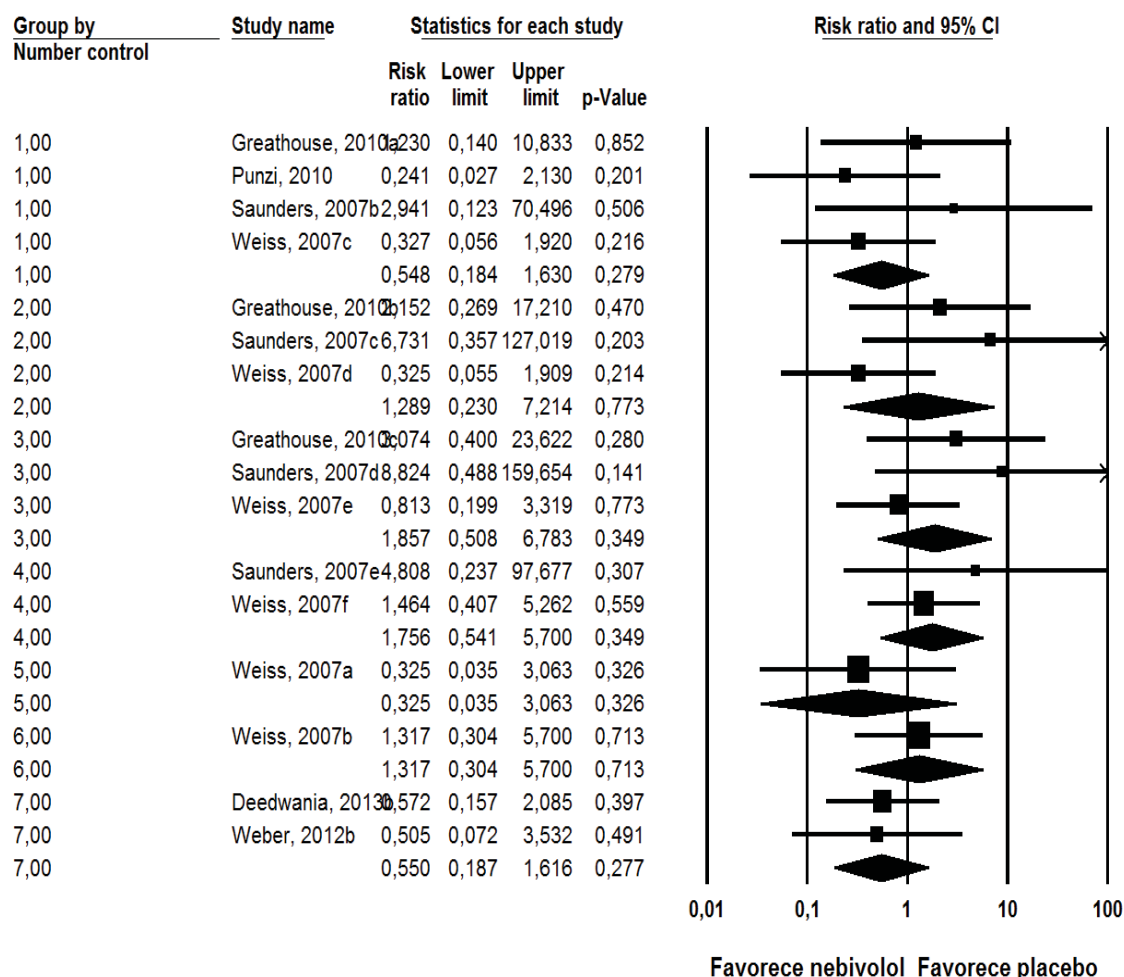


GRÁFICO 18 – RESULTADO DAS METANÁLISES DAS DIFERENTES DOSES DE NEBIVOLOL VERSUS PLACEBO PARA OCORRÊNCIA DE TONTURA
 FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (1) nebivolol na dose de 5 mg, (2) nebivolol na dose de 10 mg, (3) nebivolol na dose de 20 mg, (4) nebivolol na dose de 40 mg, (5) nebivolol na dose de 1,25 mg, (6) nebivolol na dose de 2,5 mg e (7) nebivolol em combinações de mais de uma dose.

Em relação à heterogeneidade para cada dose da droga: 5 mg: zero, 10 mg: 45,6%, 20 mg: 23,6%, 40 mg: zero e para combinações com várias doses (representada pelo número 7 no gráfico): zero. Ela não foi calculada para as doses de 1,25 mg e 2,5 mg porque foram encontrados apenas um estudo que preenchia os critérios de inclusão desse projeto (para cada dose).

Novamente, para nenhum subgrupo foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre nebivolol e placebo.

5.2.4.3.2 Nebivolol e outros betabloqueadores

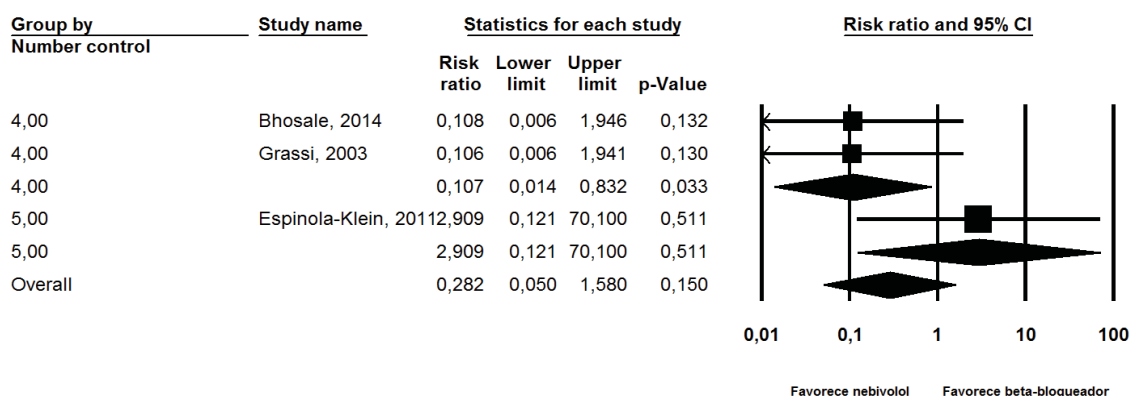


GRÁFICO 19 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS OUTROS BETABLOQUEADORES PARA OCORRÊNCIA DE TONTURA
 FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (4) atenolol, (5) metoprolol. Não foram acrescentados outros BB porque não foram encontrados ensaios clínicos que respeitassem os critérios de inclusão para esse trabalho (e que comparassem o uso com nebivolol).

A heterogeneidade foi de zero para atenolol e não pode ser calculada para metoprolol (inclusão de apenas um estudo). O valor global foi de 31,6%.

Apesar de haver diferença estatisticamente significativa entre atenolol e nebivolol, favorecendo o último, o mesmo resultado não foi encontrado na comparação com metoprolol ou geral (com BB, $p = 0,150$), não havendo diferença estatística nesses últimos casos.

5.2.4.3.3 Nebivolol e inibidores da enzima conversora da angiotensina

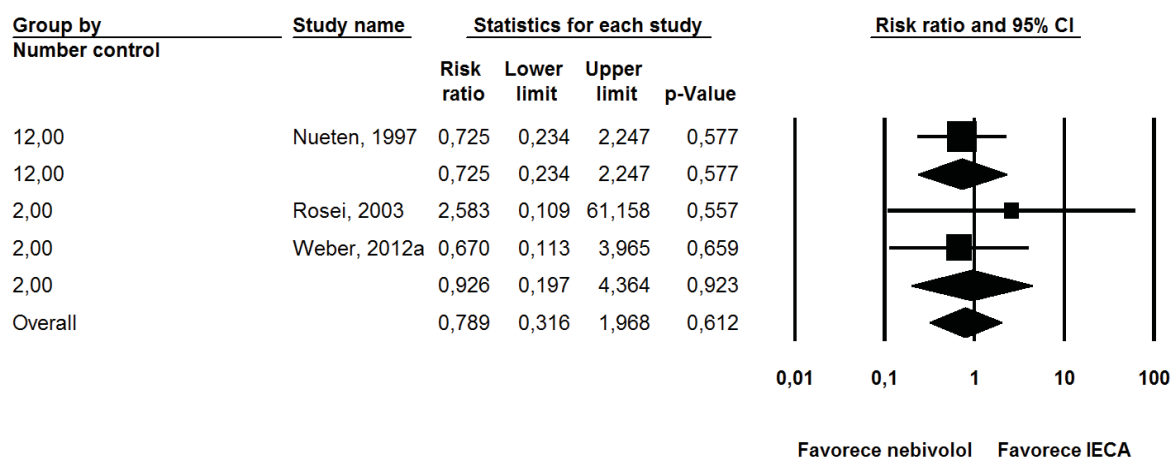


GRÁFICO 20 – RESULTADO DAS METANÁLISES DE NEBIVOLOL VERSUS INIBIDORES DA ENZIMA CARDIOVERSORA DA ANGIOTENSINA PARA OCORRÊNCIA DE TONTURA

FONTE: o autor (2017)

NOTA: o quadrado representa a medida de efeito obtida em cada comparação (odds ratio), sendo a linha horizontal indicativa do intervalo de confiança de 95% encontrado. Nesse caso, os números, representados a esquerda dos estudos representam: (12) enalapril e (2) lisinopril. Não foram acrescentados outros IECA porque não foram encontrados ensaios clínicos que respeitassem os critérios de inclusão para esse trabalho (e que comparassem o uso com nebivolol).

A heterogeneidade com lisinopril foi de zero e não pode ser calculada com enalapril (inclusão de apenas um estudo). O valor global também foi de zero.

Não foi encontrada diferença estatisticamente relevante entre nebivolol e (1) lisinopril, (2) enalapril e (3) IECA (esse último com valor de $p = 0,612$).

5.2.4.3.4 Nebivolol e bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina 2

Na comparação com BRA foi encontrado apenas um estudo com losartana que não apresentou diferença estatisticamente significativa na comparação com nebivolol ($p = 0,730$).

5.2.4.3.5 Nebivolol e diuréticos

Da mesma forma que no item acima, com diuréticos apenas foi encontrado um estudo (com hidroclorotiazida) e também não houve diferença estatística ($p = 0,697$).

5.2.4.3.6 Nebivolol e bloqueadores do canal de cálcio

Novamente foi encontrado apenas um estudo (que utilizou nifedipina com liberação prolongada), sem diferença estatisticamente significativa na comparação com nebivolol ($p = 0,093$).

6 DISCUSSÃO

6.1 CONDUTA TERAPÊUTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A experiência clínica não é suficiente para a tomada da melhor decisão frente a alguma patologia. Além dessa, devemos associar o conhecimento científico que cresce de maneira exponencial ano após ano.

Com intuito de organizar resultados de múltiplos estudos, surgiu na década de 80, o conceito de revisão narrativa, em que um pesquisador resumia os resultados de estudos de interesse e chegava a uma conclusão particular. Devido a extrema subjetividade dessa estratégia, associada a falta de transparência metodológica (variável, a depender do pesquisador), falta de critérios para avaliação de resultados e dificuldade de organização quanto mais estudos eram incluídos, essas perderam espaço rapidamente (BORENSTEIN, 2009).

Sendo assim, frente a esses problemas, ainda na década de 80, tomando corpo na década seguinte, surgiu uma nova maneira de pensar, em que a experiência do médico poderia ser reforçada por meio da aplicação da melhor evidência científica disponível de maneira mais organizada e reproduzível. É a idéia de tomar decisões clínicas embasadas cientificamente, que são provadas serem eficazes, baseadas em métodos de avaliação mais definidos e rigorosos. É tomar decisões clínicas baseadas em evidências disponíveis na literatura, mas agora de maneira organizada e sistematizada (WANNMACHER, 2000; BORENSTEIN, 2009).

Nesse contexto, ao longo dos anos foi observado que a atenção a saúde, de uma maneira geral, deve ser baseada em métodos de avaliação mais rigorosos, visando otimizar benefícios e minimizar riscos. E a maneira prática de colocar esse contexto à tona é integrar a experiência clínica individual a evidência clínica externa de boa qualidade (SACKETT, 1997).

Entretanto, há inúmeros fatores envolvidos, como (1) a heterogeneidade de tratamento colocados em prática, (2) crescente conhecimento sobre terapias mais e menos eficazes, (3) o conceito importante de controle de custos, (4) interesse pela qualidade na assistência à saúde e (5) a exigência crescente dos pacientes para receberem o tratamento de melhor qualidade disponível (WANNMACHER, 2000).

Assim, as evidências clínicas são classificadas em níveis hierárquicos, possuindo maior poder as revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados, pois (1) apresentam mínima possibilidade de erros aleatórios, (2) são submetidas a análise estatística adequada e (3) apresentam a realidade dos resultados obtidos, sem promover a extrapolação desses (FIGURA 3) (ROTTA, 2015).

As revisões sistemáticas, assim como as metanálises, são ferramentas importantes para sumarizar a evidência científica disponível na literatura de maneira organizada e confiável. Ajudam os profissionais da área de saúde e pesquisadores a manterem-se atualizados, auxiliam na elaboração de evidência científica para tomada de decisões na âmbito da saúde, reúnem estudos sobre um mesmo tópico, facilitando sua pesquisa não só para os profissionais mas também para pacientes, fornece um importante ponto de partida para os desenvolvedores de diretrizes e resumem pesquisas anteriores sobre determinado tema de interesse, auxiliando o ponto de partida para novos estudos (MOHER, 2010).



FIGURA 3 – NÍVEIS HIERÁRQUICOS DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

FONTE: COOK, 1992; ECCLES; FREEMANTLE; MASON, 1998

RETIRADO DE ROTTA, I. Eficácia e segurança comparativas do uso de antifúngicos tópicos no tratamento de dermatomicoses - meta-análise de ensaios clínicos randomizados, 2011.

6.2 REVISÃO SISTEMÁTICA

Provedores de saúde, pesquisadores, consumidores dos sistemas de saúde e decisores políticos estão cercados de um montante inimaginável de informações, incluindo evidências de estudos clínicos, sendo impossível acompanhar e reter toda essa informação (Mulrow, 1994; citado por HIGGINS, 2008, p. 6).

A revisão sistemática é uma maneira clara (com objetivos pré definidos) e de metodologia reprodutível, de coletar toda a informação de interesse para responder uma determinada pergunta de pesquisa. Ela possui uma busca sistematizada a qual procura identificar todos os estudos desejados com critérios de elegibilidade de interesse. Além disso, possui a capacidade de validar os achados, como por exemplo, pelos testes de risco de viés e da qualidade dos trabalhos incluídos, além de ser apresentada de maneira sintetizada incluindo as características de todos os achados dos estudos incluídos (HIGGINS, 2008). O elemento chave dessa ferramenta metodológica é a capacidade de sintetizar os resultados de estudos de interesse (BORENSTEIN, 2009).

A proposta da sistematização é reduzir vieses presentes em várias etapas de trabalho com os estudos selecionados (como, por exemplo, de publicação, de idioma, de citação, de publicação múltipla, etc). Quando presentes, esses vieses levam a resultados incorretos, com o efeito de superestimar ou subestimar a medida do efeito avaliado (LITTEL; CORCORAN; PILLAI, 2008; citado por ROTTA, 2011).

O desenvolvimento de uma revisão sistemática deve seguir um protocolo detalhado, seguindo as seguintes etapas: (1) formulação da pergunta de pesquisa (em que se define a população de interesse, problema, intervenção e desfechos a serem avaliados), (2) formulação do projeto de pesquisa, (3) busca e seleção crítica dos estudos a serem avaliados na íntegra (através de pesquisa de bases de dados eletrônicas, além de pesquisas em revistas não indexadas, anais de congressos e pesquisa das referências bibliográficas de estudos relevantes), (4) avaliação crítica dos estudos selecionados (quanto a qualidade metodológica e probabilidade de existência de vieses, para definir quais estudos serão incluídos na revisão sistemática e explicar os motivos pelos quais levaram outros estudos a serem excluídos), (5) extração de dados (sendo coletadas variáveis de interesse), (6) realização ou não de síntese descritiva e quantitativa (metanálise) e (7)

apresentação e interpretação dos resultados dessa síntese (quando realizada) (ROTTA, 2015).

As revisões sistemáticas, como já mencionado, podem ou não conter metanálises.

6.2.1 Revisão sistemática do projeto

Inicialmente, o número de 981 artigos encontrados nas cinco bases de dados, incluindo a literatura cinza, é considerado baixo em comparação a outras revisões sistemáticas. Acredita-se que isso ocorreu devido ao fato do neбиволol não ser uma droga antiga e também pelo motivo de que foi tentado fazer uma busca de artigos menos abrangente para que tivéssemos acesso a menos textos mas mais relacionados com o padrão de artigos que serviriam para o projeto. Essa última razão também justifica o excesso de textos duplicados (233 ao todo).

Infelizmente houve um número excessivo de artigos encontrados em língua estrangeira considerada como critério de exclusão do trabalho (12 artigos ao todo foram excluídos por esse motivo, sendo um francês, um turco e 10 russos). Além disso, 18 artigos não foram encontrados, inclusive após pedido de comutação na Biblioteca do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Os fatos desses textos não serem traduzidos para o inglês ou não serem encontrados nas principais bases de dados disponíveis provavelmente sejam sinais indiretos de que não tenham a qualidade técnica esperada.

Os artigos foram criteriosamente avaliados por dois revisores e após essa revisão, o principal motivo pelo qual foram excluídos das metanálises foi o fato de não serem duplo-cegos (ou não deixaram claro se eram ou não duplo-cegos) (47 artigos, cerca de 56% do total). Esses artigos não foram excluídos em etapas anteriores porque não tinham essa informação no título ou no corpo do resumo.

O número de 38 artigos selecionados para a fase de metanálise, sendo 34 para os desfechos de controle de PAS e controle de PAD, 26 textos incluídos para o desfecho de controle de FC e, por fim, 22 artigos incluídos para a análise de segurança permitiu a realização de metanálises interessantes, com número adequado de textos.

6.3 METANÁLISES

As metanálises são o uso de métodos estatísticos para sumarizar os resultados de estudos clínicos independentes de interesse (GLASS, 1976; citado por HIGGINS, 2008, p. 6). Ao combinar o resultado de estudos, previamente selecionadas através de uma revisão sistemática, elas provêm estimativas mais precisas dos efeitos para o cuidado da saúde. Em adição, facilitam investigações sobre a consistência da evidência produzida em estudos além de permitir explorar as diferenças através dos mesmos (BORENSTEIN, 2009).

O que não acontecia com as revisões narrativas, aqui é possível avaliar a importância de cada estudo de maneira precisa, permitindo, além da objetividade, a transparência e a reprodutibilidade.

O principal argumento para a realização das metanálises é que a maioria dos estudos é pequena para permitir conclusões robustas, além da margem para cometer erros ser maior. Além de possuir validade externa superior quando comparada com estudos individuais, o desenvolvimento de metanálise acarreta menos custos, tempo e menores problemas logísticos na comparação com estudos clínicos randomizados (ROTTA, 2011).

Para aumentar ainda mais a confiabilidade da metanálise, é fundamental avaliar a heterogeneidade dos estudos compilados, podendo ser de caráter metodológico e clínico (causada por diferenças entre os desenhos dos estudos, variações de randomização, características clínicas dos pacientes incluídos, diferenças entre os tratamentos empregados ou desfechos avaliados) ou de natureza estatística, originada pela variância entre os estudos (ROTTA, 2011).

Assim, ao avaliar o gráfico de metanálise, também chamado de *forest plot*, quando o resultado do intervalo de confiança apenas tocar ou cruzar a linha vertical do centro do gráfico, o resultado pode ser interpretado como não estatisticamente relativo (apresentando valor de p menor do que 0,05), não sendo detectada diferença de tratamento entre os grupos comparados, podendo ser justificado pelo acaso. O resultado final da metanálise é indicado pelo diamante e corresponde a uma média ponderada das estimativas do efeito de tratamento de cada estudo (ROTTA, 2011; BORENSTEIN, 2009; HIGGINS, 2008).

6.3.1 Metanálises de estudos com betabloqueadores

Messerli *et al* conduziram a primeira metanálise de estudos que compararam o uso de BB com diuréticos para o controle de HAS em pacientes idosos (acima de 60 anos de idade). Foram incluídos mais de 8.000 pacientes. Ambos os tratamentos foram efetivos para a redução do número de eventos cerebrovasculares, entretanto, os BB não foram efetivos na redução de eventos coronarianos ou mortalidade. Esses resultados contribuíram para os autores não indicarem o uso dessa classe como primeira-linha para o tratamento da HAS (MESSERLI, 1998).

Em 2005 foi realizada uma metanálise com 13 estudos (com quase 106.000 pacientes), em que foi comparado o uso de BB com outras classes anti-hipertensivas e 7 estudos em que os BB foram comparados com placebo (ou sem tratamento) (mais de 27.000 indivíduos). Os BB estiveram associados a maior número de AVE, em relação a outros antihipertensivos. Analisando o trabalho, a principal droga utilizada foi novamente o atenolol (e nenhum estudo comparou atenolol com outro BB) (LAROCHELLE, 2014).

Uma revisão da Colaboração Cochrane, publicada em 2012, incluiu 13 protocolos e quase 98.000 pacientes, sendo pelo menos 40.000 em uso de algum BB (aproximadamente 75% em uso de atenolol e não incluíram o uso de BB com efeito vasodilatador). As outras classes de anti-hipertensivos utilizados foram diuréticos, BCC e IECA. Além disso, também foram comparados com placebo. Os autores concluíram que utilizar algum BB como monoterapia levou a modesta redução de doenças cardiovasculares, mas admitiram que a qualidade da evidência produzida foi baixa (WIYSONGE, 2017).

Outra metanálise publicada em 2006 que incluiu cerca de 145.000 participantes, de 21 estudos clínicos, concluiu que os BB para o tratamento da HAS estão associados a significativa redução de morbimortalidade cardiovascular em pacientes jovens, sem obter o mesmo resultado para indivíduos idosos. Nesse estudo os autores procuram comparar o atenolol versus outros BB e incluir nessa análise a idade dos pacientes, permitindo concluir que o atenolol não é uma boa opção para o tratamento da HAS não complicada em pacientes idosos (KHAN, 2006).

Uma grande metanálise de estudos epidemiológicos prospectivos, publicada em 2009, em que foram incluídos 108 estudos com 464.000 pacientes com o

objetivo de determinar a eficácia das diferentes classes de anti-hipertensivos para a prevenção de DAC e AVE, demonstrou eficácia dos BB no controle da HAS (como monoterapia) e resultados positivos para prevenção de novos eventos coronarianos em pacientes com história de IAM (LAW, 2009).

De uma maneira geral, as metanálises de BB para o controle da HAS não complicada, incluíram principalmente o atenolol como principal droga e apresentaram eficácia para redução de morbimortalidade cardiovascular principalmente para pacientes jovens, decorrente do fato de na maioria desses estudos os BB estiveram associados a maior risco de AVE em comparação com outras classes.

6.3.2 Metanálises realizadas no projeto

6.3.2.1 Metanálises de controle de PAS

O efeito do nebivolol sobre o controle da PAS é evidente na comparação com placebo, sendo amplamente favorável ao primeiro. O fato da heterogeneidade ter sido alta (acima de 50%) quando as diferentes doses da droga foram avaliadas em conjunto já era esperada.

Apesar do nebivolol, BB de terceira geração, ter características adicionais para controle da PA, não apresentou ser mais eficaz no controle da PAS em comparação com o atenolol. Apesar disso, essa diferença foi percebida na comparação com metoprolol e no todo, quando o nebivolol foi comparado com os BB. Esses são indícios que o nebivolol pode ser escolhido como BB de primeira escolha (lembrando que outros BB importantes não foram estudados aqui).

A comparação do nebivolol com as classes dos IECA e os BCC ficou prejudicada nesse trabalho devido ao fato de poucos estudos terem sido incluídos na análise de controle de PAS (apenas dois ensaios clínicos para cada uma dessas classes puderam ser incluídos).

É sabido que os BRA são drogas efetivas no controle da PAS em diversas populações estudadas. Esse fato foi mostrado na comparação com nebivolol em que não houve diferença estatisticamente significativa a favor de nenhuma droga, sendo os BRA e nebivolol efetivos para esse fim.

A comparação com diuréticos foi muito interessante. Apesar de serem incluídos um número não elevado de artigos, sendo três com hidroclorotiazida e um com amilorida, o nebivolol teve resultado com relevância estatística para o controle da PAS na comparação com essa classe ($p = 0,01$). Além disso, os estudos incluídos tiveram heterogeneidade baixa (zero), corroborando a força desse resultado.

6.3.2.2 Metanálises de controle de PAD

Novamente o nebivolol demonstrou ser efetivo no controle da PA, agora no controle da PAD em comparação com placebo, amplamente favorável ao primeiro.

Apesar do nebivolol não ter se mostrado mais efetivo que o atenolol no controle da PAS, no controle da PAD mostrou resultado estatisticamente relevante, sendo corroborado na comparação com a classe dos BB (incluindo aqui apenas carvedilol, metoprolol e atenolol) (com valor de $p = 0,001$).

Como no controle da PAS, o mesmo problema ocorreu para o controle da PAD para as classes IECA e BCC. Devido o baixo número de ensaios clínicos randomizados incluídos, a análise aqui também é prejudicada.

Apesar do nebivolol não ter demonstrado superioridade, em relação aos BRA, para PAS, fato interessante ocorreu com o controle de PAD. Não só na comparação com losartana e valsartana (individualmente), mas na comparação com ambas as drogas em conjunto o nebivolol mostrou melhor controle da PAD, com resultado estatisticamente de relevância ($p = 0,0001$).

Na comparação com diuréticos, além do melhor controle da PAS, o nebivolol também demonstrou resultado com significância estatística para o controle de PAD, sendo mais efetivo nas duas análises. Entretanto, um maior número de estudos poderia corroborar esses achados.

6.3.2.3 Metanálises de controle de FC

Em relação ao controle de FC, o nebivolol teve resultados positivos, em comparação a placebo, desde a dose de 2,5 mg, mostrando que mesmo em doses baixas esse importante efeito pode ser alcançado.

Fato interessante ocorreu na comparação com outros BB. Apesar de não ter tido resultado na comparação com outro BB de terceira geração (carvedilol), o nebivolol demonstrou ser mais efetivo para esse objetivo na comparação com drogas de gerações mais antigas (atenolol e metoprolol) e, conseqüentemente, no resultado global, sendo amplamente mais positivo para esse fim.

A comparação com os IECA, apesar de ser mais favorável aos BB de uma maneira geral, pelo seu conhecido efeito cronotrópico negativo, não pode ser avaliado aqui porque foi possível incluir apenas um estudo nessa análise, prejudicando a comparação. Da mesma forma ocorreu com os BCC, representados apenas por um estudo com nifedipina.

A mesma discrepância era esperada na comparação com os BRA. Aqui, com a inclusão de três estudos, sendo um com losartana e dois com valsartana, como era esperado, tanto a comparação individual como de ambas as drogas associadas foram amplamente favoráveis ao nebivolol para o controle de FC.

6.3.2.4 Metanálises de segurança

O nebivolol mostrou ser uma droga extremamente bem tolerada em estudos clínicos. Associado ao fato de ser efetiva no controle de PA e FC, fazem dessa droga ser uma boa escolha para essas indicações terapêuticas.

Apesar de ter poucos efeitos colaterais com seu uso, eles existem e os mais comuns encontrados nos ensaios clínicos randomizados incluídos para essa análise foram cefaléia e tontura.

Para todas as doses estudadas, de 1,25 mg até 40 mg tomadas diariamente, não houve diferença significativamente estatística no aumento de eventos adversos com o uso da droga, em comparação com placebo, corroborando a alta tolerabilidade dessa droga defendida nas revisões de literatura. Esse dado também pode ser confirmado na comparação com outros BB (atenolol ou metoprolol), sendo amplamente melhor tolerada que esses, com resultados estatisticamente muito significativos ($p = 0,0001$). Para a comparação com BB, a heterogeneidade dos estudos novamente esteve abaixo de 50%, fator positivo nesse contexto.

Outras classes de antihipertensivos tem sido escolhidas, em detrimento dos BB, pela alta efetividade e bom perfil de tolerabilidade pelos pacientes, com poucos eventos adversos relatados. Nesse sentido, o nebivolol não teve diferença

estatisticamente significativa na comparação com as classes dos IECA, BRA ou diuréticos.

Ao analisarmos separadamente a cefaléia e tontura, os resultados não são diferentes. Não houve diferença do uso de nebivolol, em comparação a placebo, para ambos esses sintomas, a partir da dose de 1,25 mg ao dia (até 40 mg diariamente). Devido a poucos estudos incluídos, sempre menos do que três, a análise comparativa do nebivolol com as outras classes de antihipertensivos para o sintoma cefaléia não pode ser avaliado de maneira adequada, mas mostrou boa tolerabilidade em comparação as classes previamente citadas para esse sintoma, apresentando, pelo menos, resultado de não inferioridade a essas classes.

Para tontura, também não houve diferença estatisticamente relevante na comparação com outros BB (atenolol, metoprolol e carvedilol), assim como ocorreu com IECA, BRA, diurético (um estudo apenas com hidroclorotiazida) e BCC (um estudo apenas com nifedipina).

7 CONCLUSÕES

Após as realizações da revisão sistemática e das metanálises nesse projeto, através da inclusão de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade, a droga apresentou bons resultados na controle da FC, da PAD e da PAS em comparação a drogas consideradas de primeira linha para o tratamento da HAS. Além disso, nota-se que esses resultados positivos são alcançados com ótima tolerabilidade (e poucos eventos adversos, sendo seu uso comparado até mesmo a placebo).

Os resultados aqui apresentados permitem concluir que o nebivolol parece uma boa escolha o tratamento inicial da HAS e vai contra a tendência de diretrizes recentes de HAS em indicar o uso de qualquer BB para controle dessa doença apenas em associação com outras condições clínicas, como angina ou arritmias ou apenas combinado a outras drogas.

Apesar dos resultados positivos, há alguns pontos negativos que precisam ser destacados. Houve um número não desprezível de artigos não incluídos por língua estrangeira e outros por não serem encontrados, o que pode ter comprometido algumas análises pelo pequeno número de estudos incluídos em algumas comparações. Além disso, a alta heterogeneidade de alguns cruzamentos também pode ter sido resultado do pequeno número de ensaios clínicos utilizados para algumas combinações, evidenciando ainda mais as diferenças entre os trabalhos. Ainda, o custo da medicação pode ser um empecilho para a prescrição da mesma para populações mais carentes, comumente encontradas no nosso país e atendidas exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde.

Sendo assim, é esperado que esse trabalho desperte o interesse de profissionais da saúde não só no descobrimento de novas drogas como no melhor entendimento das existentes e suscite a discussão contínua sobre o melhor tratamento não só da HAS, mas do paciente como um todo.

REFERÊNCIAS

ABDULLE, A.; AL-JUNAIBI, A.; NAGELKERKE, N. High blood pressure and its association with body weight among children and adolescents in the United Arab Emirates. **PLuS ONE**, v. 9, i. 1, p. 1-5, 2014.

ADELOYE, D.; BASQUILL, C. Estimating the prevalence and awareness rates of hypertension in Africa: a systematic analysis. **PLuS ONE**, v. 9, i. 8, p. 1-17, 2014.

AFSAR, B. Comparison of demographic, clinical, laboratory parameters between patients with sustained normotension, white coat hypertension, masked hypertension, and sustained hypertension. **Journal of Cardiology**, n. 61, p. 222-226, 2013.

AGARWAL, R.; WEIR, M. R. Treated hypertension and the white coat phenomenon: office readings are inadequate measures of efficacy. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 7, n. 3, p. 236-243, 2013.

AHN, J.; *et al.* Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: a meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 12, n. 10, p. 1-13, 2017.

ARNOLD, J. M.; FITCHETT, D. H.; HOWLETT, J. M.; LONN, E. M.; TARDIF, J.-C. Resting heart rate: a modifiable prognostic indicator of cardiovascular risk and outcomes? **Can J Cardiol**, n. 24 (Suppl A): p.3A-8A, 2008.

BALMAIN, B.; STEWART, G. M.; YAMADA, A.; CHAN, J.; HASELER, L. J.; SABAPATHY, S. The impact of an experimentally induced increase in arterial blood pressure on left ventricular twist mechanics. **Exp Physiol**, v. 101, n. 1, p. 124-134, 2016.

BELL, V.; MITCHELL. Influence of vascular function and pulsatile hemodynamics on cardiac function. **Curr Hypertens Rep**, v. 17, n. 68, p. 1-9, 2015.

BONOW, R. O., *et al.* **Braunwald: tratado de doenças cardiovasculares**. Rio de Janeiro, Elsevier, 2013

BORENSTEIN, M.; HEDGES, L. V.; HIGGINS, J. P. T.; ROTHSTEIN, H. R. Introduction to Meta-Analysis. **Wiley**. 2009.

BOWMAN, A. J.; CHEN, C. P.; FORD, G. A. Nitric Oxide mediated venodilatator effects of nebivolol. **Br J Clin Pharmacol**, n. 38, p. 199-204, 1994.

CASTELLINO, P.; BIA M. J.; DE FRONZO, R. A. Adrenergic modulation of potassium metabolism in uremia. **Kidney Int**, v. 37, n. 2, p. 793, 1990.

CHRY SANT, S. G.; CHRY SANT, G. S.; DIMAS, B. Current and Future Status of

Beta-Blockers in the Treatment of Hypertension. **Clin Cardiol**, a. 31, v. 6, p. 249-252, 2008.

CIZMECI, D.; ARKUN, Y. Regulatory networks and complex interactions between the insulin and angiotensin 2 signalling systems: models and implications for hypertension and diabetes. **PLuS ONE**, v. 8, i. 12, p. 1-12, 2013.

COCKCROFT, J. A review of the safety and efficacy of nebivolol in the mildly hypertensive patient. **Vascular Health and Risk Management**, v. 3, n. 6, p. 909-917, 2007.

COOK, S; HESS, O. T. Resting heart rate and cardiovascular events: time for a new crusade? **European Heart Journal**, Editorial, n. 31, p. 571-519, 2010.

COONEY, M. T., *et al.* Simplifying cardiovascular risk estimation using resting heart rate. **European Heart Journal**, v. 31, p. 2171-2147, 2010.

CRUICKSHANK, J. M. The role of beta-blockers in the treatment of hypertension. **Advances in experimental medicine of biology**, v. 956, p. 149-166, 2017.

DAL NEGRO, R. Pulmonary effects of nebivolol. **Ther Adv Cardiovasc Dis**, v. 3, n. 4, p. 329-334, 2009.

DE CATERINA, A. R.; LEONE, A. M. Why beta-blockers should not be used as first choice in uncomplicated hypertension. **Am J Cardiol**, n. 105, p. 1433-1438, 2010.

DiFRANCESCO, D.; CAMM, J. A. Heart rate lowering by specific and selective if current inhibition with ivabradine: A new therapeutic perspective in cardiovascular disease. **Drugs**, v.64, p. 1757-1765, 2004.

DNOFRIO, A.; *et al.* Effectiveness of a management program for outpatient clinic or remote titration of beta-blockers in CRT patients: the RESTORE Study. **International Journal of Cardiology**, n. 236, p. 290-295, 2017.

DUFFY, S.; *et al.* Effect of beta-blockers on exacerbation rate and lung function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Respiratory Research**, v. 18, n. 124, p. 1-7, 2017.

EL-BATRAWY, I.; BORGGREFE, M.; AKIN, I. Beta-blockers and outcome after acute myocardial infarction. **JACC**, Letters, v. 70, n. 13, p. 1680-1687.

EVANGELISTA, S.; *et al.* Effect of DL-nebivolol, its enantiomers and metabolites on the intracellular production of superoxide and nitric oxide in human endothelial cells. **Pharmacol Res**, n. 55, p. 303-309, 2007.

FALCIANI, M.; *et al.* Effects of nebivolol on human platelet aggregation. **J Cardiovasc Pharmacol**, n. 38, p. 922-929, 2001.

FOURLAS, C. A. Resting heart rate and excessive heart rate increase during pre-exercise mental stress: which one predicts mortality? **European Heart Journal**,

Letters to the editor, n. 22, 2009.

FRANKLIN, S. S.; LARSON M. G.; KHAN, S. A., *et al.* Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. **Circulation**, n. 103, p. 1245, 2001.

FROHLICH, E. D.; TARAZI, R. C.; DUSTAN, H. P. Peripheral arterial insufficiency: a complication of beta-adrenergic blocking therapy. **JAMA**, v. 208, n. 13, p. 2471, 1969.

GAMBA, G. La medicina genómica y la fisiopatología de la hipertensión arterial. **Revista de Investigación Clínica**, v. 54, n. 1, p. 68-76, 2002.

GAO, Y.; *et al.* Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. **J Cardiovasc Pharmacol**, n. 17, p. 964-969, 1991.

GEORGE, L. B.; JEROME, D. C.; EDGAR, R. G. The changing landscape of hypertension and the evolving role of vasodilatory beta-blockers. **JMCP**, v. 13, n. 5 (Suppl), p. S1-S24, 2007.

GHEORGHIADIS, M.; EICHHORN E. J. Practical aspects of using beta-adrenergic blockade in systolic heart failure. **Am J Med**, n. 110 (Suppl7A), p. 68S, 2001.

GO, A. S., *et al.* An Effective Approach to High Blood Pressure Control. A Science Advisory From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. **Hypertension**, n. 63, p. 878–885, 2014.

GONG, W.; FENG, S.; WANG, X.; FAN, J.; LI A.; NIE, S. P. Beta-blockers reduced the risk of cardiac rupture in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized control trials. **International Journal of Cardiology**, n. 232, p. 171-175, 2017.

GONGORA, C. A., *et al.* Clinical outcomes of the treatment of cocaine induced chest pain with beta blockers: a meta-analysis. **JACC**, v. 69, i. 11, p. 278, 2017.

GOSSE, P.; COULON P.; PAPAIOANNOU G.; LITALIEN J.; LEMETAYER, P. Impact of malignant arterial hypertension on the heart. **Journal of Hypertension**, v. 29, n. 4, p.798-802, 2010.

GUPTA, S.; WRIGHT, H. M. Nebivolol: a highly selective beta-1 adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. **Cardiovascular Therapeutics**, n. 26, p. 189-202, 2008.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. **Wiley-Blackwell**, 2008.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. **The Cochrane Collaboration**, 2011.

HILAS, O.; EZZO, D. Nebivolol (Bystolic), a novel beta blocker for hypertension. **Drug Forecast**, v. 34, n. 4, p. 188-192, 2009.

HUI, D. S.; LEE, R. Beta-blockers: beyond binary. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, n.1, Editorial Commentary, p. 1-3, 2017.

HUNG, C. Y., *et al.* Resistant hypertension, patient characteristics, and risk of stroke. **PLuS ONE**, v. 9, i. 8, p. 1-7, 2014.

IBANEZ, B.; RAPOSEIRAS-ROUBIN, S.; GARCÍA-RUIZ, J. M. The swing of beta-blockers: time for a system reboot. **JACC**, v. 69, n. 22, p. 2721-2724, 2017.

JADAD, A. R., *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p.1-12, 1996.

JAMES, P. A.; *et al.* 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee (JNC-8). **JAMA**, Special Communication, v. 311, n. 5, 2014.

JENNIFER E., O., *et al.* Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (data from the treating to new targets - TNT trial). **Am J Cardiol**, n. 105, p. 905-911, 2010.

JULIUS, S. *et al.* Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. **Am J Cardiol**, n. 109, p. 685-692.

KHALIL, C. A.; *et al.* Influence of beta-blockers on mortality in chronic heart failure patients with atrial fibrillation: findings from the gulf-safe. **JACC**, v. 69, i. 11, p. 472, 2017.

KHAN, N.; MCALISTER, F. A. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. **CMAJ**, n. 174, p. 1737-1742, 2006.

KO, D. T.; *et al.* Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. **Arch Intern Med**, v. 163, n. 13, p. 1389, 2004.

KO, D. T.; *et al.* Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue and sexual dysfunction. **JAMA**, v. 288, n. 3, p. 351, 2002.

KOTECHEA, D.; *et al.* Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. **JACC**, v. 69, n. 24, p. 2885-2896, 2017.

LAROCHELLE, P.; TOBE, S. W.; LACOURCIÈRE, Y. Beta-blocker in hypertension: studies and meta-analysis over the years. **Canadian Journal of Cardiology**, n. 30, p. S16-S22, 2014.

LAW, M. R.; MORRIS, J. K.; WALD, D. S. Use of blood pressure-lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. **BJM**, n. 338, p. 1665-1684, 2009.

LEFEBVRE, J.; POIRIER, L.; POIRIER, P.; TURGEON, J.; LACOURCIERE, Y. The influence of CDYP2D6 phenotype on the clinical response of nebivolol in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*, v. 63, n. 5, p. 575-582, 2006.

LESLIE, W. S.; HANKEY, C. R.; LEAN, M. E. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drug: a systematic review. **QJM**, v. 100, n. 7, p. 395, 2007.

LEUNG, A. A., *et al.* Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention and Treatment of Hypertension in Adults. **Canadian Journal of Cardiology**, n. 33, p. 557-576, 2017.

LI, J. G.; XU, H. Should beta-blockers be routinely prescribed for myocardial infarction without heart failure or ventricular dysfunction? **JACC**, Letters, v. 70, n. 13, p. 1680-1687.

MACKENZIE, I. S.; RUTHERFORD, D.; MACDONALD, T. M. Nitric oxide and cardiovascular effects: new insights in the role of nitric oxide for the management of osteoarthritis. **Arthritis Research and Therapy**, v. 2 (Suppl2), p. 1-12, 2008.

MALACHIAS, M. V. B.; Souza W. K. S. B.; PLAVINIK F. L. , RODRIGUES, C. I. S., BRANDÃO, A. A., NEVES, M. F. T., *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, n. 107(3Supl.3), p. 1-83, 2016.

MANCIA, *et al.* ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Journal of Hypertension**, n. 31, p.1281–1357, 2013.

MANRIQUE, C.; GILES, T. D.; FERDINAND, K. C.; SOWERS, J. R. Realities of newer beta-blockers for the management of hypertension. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 11, n. 7, p. 369-375, 2009.

MARKETOU, M.; GUPTA, Y.; JAIN, S.; VARDAS, P. Differential metabolic effects of beta-blockers: an updated systematic review of nebivolol. **Curr Hypertens Rep**, v. 19, n. 22, p. 1-10, 2017.

MARQUES, F. Z.; *et al.* Genes influencing circadian differences in blood pressure in hypertensive mice. **PLoS ONE**, v. 6, i. 4, p. 1-9, 2011.

MESSERLI; F. H.; GROSSMAN, E.; GLODBOURT, U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? **JAMA**, n. 279, p. 1903-1907, 1998.

MILAN A.; et al. Arterial stiffness: from physiology to clinical implications. **High Blood Press Cardiovasc Prev**, v. 18, n. 1, p. 1-12, 2011.

MODESTI, P. A. Season, temperature and blood pressure: a complex interaction. **European Journal of Internal Medicine**, n. 24, p. 604-607, 2013.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Int J Surg**, v. 8, n. 5, p.336-41, 2010.

MORALES, D. R.; LIPWORTH, B. J.; DONNAN, P. T.; JACKSON, C.; GUTHRIE, B. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. **BMC Medicine**, v. 15, n. 18, p. 1-9, 2017.

MOREIRA, M. C. V.; MONTENEGRO, S. T.; DE PAOLA, A. A. V, *et al.* **Livro texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. Barueri, São Paulo: Manole, 2015.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE) 2013. NICE Clinical guideline. March 2013.

OHTA, Y.; TSUCHIHASHI, T; KIYOHARA, K. Relationship between blood pressure control status and lifestyle in hypertensive outpatients. **Intern Med**, n. 50, p. 2107-2112, 2011.

PAPADOPOULOS, D. P.; *et al.* Masked hypertension unfavourably affects haemostasis parameters. **Blood Pressure**, n. 20, p. 218-221, 2011.

PARATI, G; OCHOA, J. E. Effects of physical training on autonomic cardiac modulation in hypertension: assessment by heart rate variability analysis. **Hypertension Research**, n. 35, p. 25-27, 2012.

PEIXOTO, A. J.; WHITE, W. B. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. **Kidney International**, n. 71, p. 855-860, 2007.

PIEGAS, L. S.; TIMERMAN A.; FEITOSA G. S.; NICOLAU J. C.; MATTOS L. A. P.; ANDRADE, M. D.; *et al.* V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. **Arq Bras Cardiol**. a. 105, n. 2, p. 1-105, 2015.

PITÉ, H.; DA CRUZ, M. B.; MORAIS-ALMEIDA, M. Obstructive lung diseases and beta-blockers: where do we stand? **European Journal of Internal Medicine**, Letter to the Editor, n. 34, p. e32-e33, 2017.

PRISMA: TRANSPARENT REPORTING OF SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANAYLISIS. Endereço eletrônico: <http://www.prisma-statement.org> - acessado em 01/11/2017.

REID, J. L.; WHYTE, K. F.; STRUTHERS, A. D. Epinephrine-induced hypokalemia: the role of beta adrenoceptors. **Am J Cardiol**, v. 57, n. 12, p. 23F, 1986.

REUTER, S.; PATZAK, A.; MROWKA, R. Exacta: hypertension. **Acta Physiol**, n. 211, p. 1-4, 2014.

RICHARD, J. R. Beta blockers and the cardiac complications of methamphetamine. **Heart, Lung and Circulation**, n. 26, p. 416-417, 2017.

ROTTA, I. Eficácia e segurança comparativas do uso de antifúngicos tópicos no tratamento de dermatomicoses - meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 2011.

ROTTA, I. Desenvolvimento e avaliação de um sistema para caracterização de serviços farmacêuticos clínicos: Projeto DEPICT. 2015.

SABBATINI, R. E. M.; O crescimento do conhecimento medico. Endereço eletrônico: <http://www.sabbatini.com/renato/correio/medicina/cp010505.html> - acessado em 10/10/2016.

SACKETT, D. L. Evidence-based medicine. *Semin Perinatol*, n. 21, p. 3-5, 1997.

SCHERER, M.; *et al.* Determinants of change in quality of life in the cardiac insufficiency bisoprolol study in elderly (CIBIS-ELD). **European Journal of Internal Medicine**, n. 24, p. 333-338, 2017.

SCIACQUA, A.; *et al.* Association between one-hour post-load plasma glucose levels and vascular stiffness in essential hypertension. **PLoS ONE**, v. 7, i.9, p. 1-7, 2012.

SCUTERI, A.; NILSSON, P. M.; TZOURIO, C.; REDON, J.; LAURENT, S. Microvascular brain damage with aging and hypertension: pathophysiological consideration and clinical implications. **Journal of Hypertension**, n. 29, p. 1469-1477, 2011.

SETIADI, A.; KORIM W. S.; ELSAAFIEN, K.; YAO, S. T. The role of the blood-brain barrier in hypertension. **Exp Physiol**, p. 1-6, 2017.

SHARMA A. M., PISCHON, T.; HARDT S.; KUNZ I.; LUFT, F. C. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. **Hypertension**, v. 37, n. 2, p. 250, 2001.

SHARP, R. P.; GALES, B. J. Nebivolol versus other beta-blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction. **Ther Adv Urol**, v. 9, n. 2, p. 59-63, 2017.

SHORR, R. I.; RAY, W. A.; DAUGHERTY J. R.; GRIFFIN, M. R. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. **JAMA**, v. 278, n.1, p. 40, 1997.

SIERVO, M.; WELLS, J. C. K.; STEPHAN, B. C. M. Workplace environment and risk of hypertension: is obesity on the causal pathway? **Journal of Hypertension**, Editorial Comment, v. 30, n. 6, 2012.

SIMÃO, A. F., *et al.* I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**, n. 101 (6Supl), p. 1-63, 2013.

SIRAK, T. E.; JELIC, S.; LE JEMTEL, T. H. Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 44, n. 3, p. 497, 2004.

STERLING, L. H.; FILION, K. B.; ATALLAH, R.; REYNIER, P.; EISENBERG, M. J. Intravenous beta-blockers in ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cardiology**, n. 228, p. 295-302, 2017.

SWEDBERG, K., *et al.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, v. 376, n. 9744, p. 875-885, 2010.

THE BEAUTIFUL Study: randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction - baseline characteristics of the study population. **Cardiology**, n. 110, p. 271-282, 2008.

TIENTCHEU, D.; *et al.* Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas Heart Study. **JACC**, v. 66, n. 20, p. 2159-2169, 2015.

TU, Y. K.; *et al.* Seasonal variation in blood pressure is modulated by gender and age but by BMI in a large Taiwanese population, 1996 - 2006. **Journal of American Society of Hypertension**, v. 7, n. 3, p. 216-228, 2013.

TURNBULL, F.; NEAL, B.; *et al.* Blood pressure lowering treatment trialist' Collaboration: effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. **British Medical Journal**, n. 336, p. 1121, 2008.

URSINI, F. *et al.* Anti-TNF-alpha agents and endothelial function in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, n. 5, p. 1-10, 2017.

XU, D.; *et al.* Factors associated with blood pressure control in hypertensive patients with coronary heart disease: evidence from the Chinese cholesterol education program. **PLoS ONE**, v. 8, i. 5, p. 1-7, 2013.

WALD, D. S.; LAW, M.; MORRIS, J. K.; BESTWICK, J.; P.; WALD, J. N. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-Analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. **The American Journal of Medicine**, n. 122, p. 290-300, 2009.

WALLEN, M. P.; *et al.* Impact of beta-blockers on cardiopulmonary exercise testing in patients with advanced liver disease. **Aliment Pharmacol Ther**, n. 46, p. 741-747, 2017.

WANNMACHER, L.; FUCHS, F. D. Conduta terapêutica baseada em evidências. **Rev Ass Med Brasil**, v. 46, n. 3, p. 237-241, 2000.

WEISS, R. Nebivolol: a novel beta-blocker with nitric oxide-induced vasodilation. **Vascular Health and Risk Management**, v. 2, n. 3, p. 303-308, 2006.

WHO. **World Health Organization**. Disponível em: www.who.int/en/. Acesso em: 23 out. 2017.

WIYSONGE, C. S.; BRADLEY, H. A.; VOLMINK, J.; *et al.* Beta-blockers for hypertension. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 11, CD002003, 2017.

WIYSONGE, C. S.; BRADLEY, H. A.; VOLMINK, J.; *et al.* Cochrane corner: beta-blockers for hypertension. **Cochrane Database Syst Rev**, Editorial, n. 11., 2017

YANNOUTSOS, A.; LEVY, B. I.; SAFAR, M. E.; SLAMA, G.; BLACHER, J. Pathophysiology of hypertension: interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction. **Journal of Hypertension**, v. 32, n. 2, p. 216-224, 2014

YANO, Y.; BAKRIS, G. L. Recognition and management of masked hypertension: a review and novel approach. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 7, n. 3, p. 244-252, 2013.

ZANCHETTI, A. A look at differences: hypertension in the world. **Journal of Hypertension**, Editor's Corner, n. 32, p. 949-950, 2014.

APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA APLICADAS EM CADA BASE DE DADOS

MEDLINE (via PUBMED)

(hypertension[MeSH Terms]) AND ("nebivolol" OR "nebilet" OR "bystolic" OR "nebicard" OR "nebivololum" OR "R 65824" OR "R 67555") AND (placebos[MeSH Terms] OR Adrenergic beta-Antagonists[MeSH Terms] OR Antihypertensive Agents[MeSH Terms] OR diuretic[MeSH Terms] OR Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors[MeSH Terms] OR Angiotensin Receptor Antagonists[MeSH Terms] OR Calcium Channel Blocker Receptors[MeSH Terms] OR "Direct Renin Inhibitor" OR "Atenolol" OR "Betaxolol" OR "Bevantolol" OR "Bisoprolol" OR "Bupranolol" OR "Carvedilol" OR "Celiprolol" OR "Esmolol" OR "Levobunolol" OR "Metoprolol" OR "Nadolol" OR "Nebivolol" OR "Pindolol" OR "Propranolol" OR "Sotalol" OR "Timolol" OR "Carteolol" OR "Labetalol" OR "Pronetalol" OR "Acebutolol" OR "Benazepril" OR "Captopril" OR "Cilazapril" OR "Enalapril" OR "Fosinopril" OR "Lisinopril" OR "Perindopril" OR "Quinapril" OR "Ramipril" OR "Spirapril" OR "Alacepril" OR "Delapril" OR "Imidapril" OR "Moexipril" OR "Rentiapril" OR "Temocapril" OR "Trandolapril" OR "Zofenopril" OR "Losartan" OR "Valsartan" OR "Irbesartan" OR "Candesartan" OR "Eprosartan" OR "Azilsartan" OR "Olmesartan" OR "Telmisartan" OR "Tasosartan" OR "Chlorthalidone" OR "Indapamide" OR "Metazolone" OR "Hydrochlorothiazide" OR "Bendroflumethiazide" OR "Amlodipine" OR "Diltiazem" OR "Felodipine" OR "Isradipine" OR "Lacidipine" OR "Lercanidipine" OR "Nicardipine" OR "Nifedipine" OR "Nilvadipine" OR "Nimodipine" OR "Nitrendipine" OR "Verapamil" OR "Manidipine" OR "Nisoldipine" OR "Gallopamil" OR "Clevedipine" OR "Aliskiren") AND ("randomized controlled trial" OR "randomised controlled trial" OR "clinical trial")

SCOPUS

TITLE-ABS-KEY(hypertension) AND TITLE-ABS-KEY("nebivolol" OR "nebilet" OR "bystolic" OR "nebicard" OR "nebivololum" OR "R 65824" OR "R 67555") AND TITLE-ABS-KEY(placebo OR "Adrenergic beta-Antagonists" OR "Antihypertensive Agents" OR diuretic OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" OR "Angiotensin Receptor Antagonists" OR "Calcium Channel Blocker Receptors" OR "Direct Renin Inhibitor" OR "Atenolol" OR "Betaxolol" OR "Bevantolol" OR "Bisoprolol" OR "Bupranolol" OR "Carvedilol" OR "Celiprolol" OR "Esmolol" OR "Levobunolol" OR "Metoprolol" OR "Nadolol" OR "Nebivolol" OR "Pindolol" OR "Propranolol" OR "Sotalol" OR "Timolol" OR "Carteolol" OR "Labetalol" OR "Pronetalol" OR "Acebutolol" OR "Benazepril" OR "Captopril" OR "Cilazapril" OR "Enalapril" OR "Fosinopril" OR "Lisinopril" OR "Perindopril" OR "Quinapril" OR "Ramipril" OR "Spirapril" OR "Alacepril" OR "Delapril" OR "Imidapril" OR "Moexipril" OR "Rentiapril" OR "Temocapril" OR "Trandolapril" OR "Zofenopril" OR "Losartan" OR "Valsartan" OR "Irbesartan" OR "Candesartan" OR "Eprosartan" OR "Azilsartan" OR "Olmesartan" OR "Telmisartan" OR "Tasosartan" OR "Chlorthalidone" OR "Indapamide" OR "Metazolone" OR "Hydrochlorothiazide" OR "Bendroflumethiazide" OR "Amlodipine" OR "Diltiazem" OR "Felodipine" OR "Isradipine" OR "Lacidipine" OR "Lercanidipine" OR "Nicardipine" OR "Nifedipine" OR "Nilvadipine" OR "Nimodipine" OR "Nitrendipine" OR "Verapamil" OR "Manidipine" OR "Nisoldipine" OR "Gallopamil" OR "Clevedipine" OR "Aliskiren") AND TITLE-ABS-KEY("randomized controlled trial" OR "randomised controlled trial" OR "clinical trial")

COCHRANE CENTRAL REGISTER OF CONTROLLED TRIALS (via COCHRANE)

Pesquisa realizada em *search review* - em
<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>)

("hypertension") AND ("nebivolol" OR "nebilet" OR "bystolic" OR "nebicard" OR "nebivololum" OR "R 65824" OR "R 67555") AND ("placebos" OR "Adrenergic beta-Antagonists" OR "Antihypertensive Agents" OR "diuretic" OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" OR "Angiotensin Receptor Antagonists" OR "Calcium Channel Blocker Receptors" OR "Direct Renin Inhibitor" OR "Atenolol" OR "Betaxolol" OR "Bevantolol" OR "Bisoprolol" OR "Bupranolol" OR "Carvedilol" OR "Celiprolol" OR "Esmolol" OR "Levobunolol" OR "Metoprolol" OR "Nadolol" OR "Nebivolol" OR "Pindolol" OR "Propranolol" OR "Sotalol" OR "Timolol" OR "Carteolol" OR "Labetalol" OR "Pronetalol" OR "Acebutolol" OR "Benazepril" OR "Captopril" OR "Cilazapril" OR "Enalapril" OR "Fosinopril" OR "Lisinopril" OR "Perindopril" OR "Quinapril" OR "Ramipril" OR "Spirapril" OR "Alacepril" OR "Delapril" OR "Imidapril" OR "Moexipril" OR "Rentiapril" OR "Temocapril" OR "Trandolapril" OR "Zofenopril" OR "Losartan" OR "Valsartan" OR "Irbesartan" OR "Candesartan" OR "Eprosartan" OR "Azilsartan" OR "Olmesartan" OR "Telmisartan" OR "Tasosartan" OR "Chlorthalidone" OR "Indapamide" OR "Metazolone" OR "Hydrochlorothiazide" OR "Bendroflumethiazide" OR "Amlodipine" OR "Diltiazem" OR "Felodipine" OR "Isradipine" OR "Lacidipine" OR "Lercanidipine" OR "Nicardipine" OR "Nifedipine" OR "Nilvadipine" OR "Nimodipine" OR "Nitrendipine" OR "Verapamil" OR "Manidipine" OR "Nisoldipine" OR "Gallopamil" OR "Clevedipine" OR "Aliskiren") AND ("randomized controlled trial" OR "randomised controlled trial" OR "clinical trial")

IPA

Consideradas palavras contidas em resumo apenas (.ab)

(hypertension and (nebivolol or nebilet or bystolic or nebicard or nebivololum or R 65824 or R 67555))

LILACS

Consideradas palavras contidas em título e resumo

(hypertension and (nebivolol or nebilet or bystolic or nebicard or nebivololum or R 65824 or R 67555))

APÊNDICE 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS (CONTINUA)

AUTOR	ANO	TÍTULO	MOTIVO (S) DA EXCLUSÃO
Marcus D. Flather	2005	Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS)	Estudo sobre o efeito do nebivolol em IC - nem todos os pacientes tinham o diagnóstico de HAS.
Ramiro A. Sanchez	1991	Effects of nebivolol on left ventricular function in patients with essential hypertension	PA aferida apenas com aparelho de MAPA (24 horas).
Andrew Lewin	2012	Nebivolol withdrawal results in blood pressure returning toward pretreatment levels, but without rebound symptoms: phase IV randomized trial	Estudo avaliou a retirada do nebivolol durante o tratamento de HAS e não a inclusão desse.
Thomas Y. K. Chan	1992	The application of nebivolol in essential hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled study	Aferições da PA com pacientes em posições supina ou de pé apenas.
P. Havránek	1991	Cardiac Haemodynamics with nebivolol and metoprolol in patients with essential hypertension: assessment using systolic time intervals	Estudo não trouxe valores de desvio padrão.
P. Vojácek	1991	Comparison of the effects of nebivolol and metoprolol on left ventricular diastolic function in patients with hypertension	Metodologia não é clara (uso de monoterapia ou associação com diurético - e resultados demonstrados).
Istvan Czuriga	2003	Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the nebivolol, bisoprolol multicenter study (NEBIS)	Estudo não é duplo-cego.
Josep Redón	2014	Effects of nebivolol and atenolol on central aortic pressure in hypertensive patients: a multicenter, randomized, double-blind study	Resultados de PA braquial expostos em gráficos em que não é possível discriminar valores com exatidão.
Okan Erdogan	2011	Comparison of antihypertensive efficacy of carvedilol and nebivolol in mild-to-moderate primary hypertension: a randomized trial	Estudo aferiu apenas PA ambulatorial (MAPA 24 horas).
V. Sawhney	2008	Effects of atenolol and nebivolol on blood pressure and on ECG in patients of stage-1 hypertension - a comparative study	Estudo não é duplo-cego.
Turgay Selik	2006	Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.
Thomas Kaiser	2006	Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients	Estudo aferiu PA ambulatorial, mas apenas apresenta resultados da PA aferida em 24 horas (MAPA).
Dragos Vinereanu	2011	Reversal of subclinical left ventricular dysfunction by antihypertensive treatment: a prospective trial of nebivolol against metoprolol	Estudo não é duplo-cego.
Andre C. Schmidt	2007	Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study	Estudo não é duplo-cego.
T. J. Cleophas	2006	Nationwide efficacy-safety study of nebivolol in mildly hypertensive patients	Estudo não é duplo-cego.
Mario Cazzola	2004	Comparative effects of a two-week treatment with nebivolol and nifedipine in hypertensive patients suffering from COPD	Estudo não é duplo-cego.
L. Van Nueten	1997	A dose-response trial of nebivolol in essential hypertension	Aferições da PA com pacientes em posições supina ou de pé apenas.
R. Fogari	1997	Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type 2 diabetes	Aferições da PA com pacientes em posições supina ou de pé apenas.
L. Van Nueten	1998	Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial	Resultados de PA braquial expostos em gráficos em que não é possível discriminar valores com exatidão.
Bahar Baydak	2005	A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men	Resultados expostos em gráficos e tabelas em que não conseguimos acesso (apenas ao texto escrito - acesso incompleto ao conteúdo do artigo).

AUTOR	ANO	TÍTULO	MOTIVO (S) DA EXCLUSÃO
Maria Czarina Acelajado	2012	Both morning and evening dosing of nebivolol reduces trough mean blood pressure surge in hypertensive patients	Estudo aferiu apenas 24 ambulatorial (com MAPA 24 horas).
Katie Ayers	2012	Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome	Estudo aferiu PA apenas com pacientes em posição supina.
V. A. Badar	2011	Comparison of nebivolol and atenolol on blood pressure, blood sugar, and lipid profile in patients of essential hypertension	Estudo não é duplo-cego.
L. M. A. B. Van Bortel	1991	Invasive haemodynamics of nebivolol in hypertensive patients	Aferida apenas PA invasiva.
Alexandros Briasoulis	2013	Effects of nebivolol on aortic compliance in patients with diabetes maximal renin angiotensin system blockade: the EFFORT study	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.
K. Brixius	2007	Nitric oxide erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men	Resultados de PA braquial expostos em gráficos em que não é possível discriminar valores com exatidão.
Turgay Celik	2007	Effects of nebivolol on platelet activation in hypertensive patients: a comparative study with metoprolol	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.
Stephanie Chen	2014	Real-world adherence and persistence associated with nebivolol or hydrochlorothiazide as add-on treatment for hypertension	Estudo não é duplo cego.
Yves Lacourcière	1995	Comparative assessment of antihypertensive efficacy of DL-nebivolol and D-nebivolol in patients with confirmed mild to moderate hypertension	DL-nebivolol comparado com D-nebivolol.
N. Caglar	2011	Comparison between nebivolol and ramipril in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a randomized open blinded end-point (PROBE) trial	Estudo não é duplo cego.
Mehmet Ali Nahit Sendur	2014	Effect of antihypertensive therapy on endothelial markers in newly diagnosed stage 1 hypertension: a randomized single-centre study	Estudo não é duplo cego.
Aytemkin Oguz	2007	Effect of nebivolol and metoprolol treatments on serum asymmetric dimethylarginine levels in hypertensive patients th type 2 diabetes mellitus	Estudo não é duplo cego.
Enrico Arosio	2002	Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilatation in hypertensive patients undergoing isometric stress	Estudo não é duplo cego.
Katerina Fountoulaki	2005	Left ventricular mass and mechanics in mild-to-moderate hypertension: effect of nebivolol versus telmisartan	Estudo não é duplo cego.
Lorenzo Ghiadoni	2003	Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelium function	Estudo não é duplo cego.
A. Himmelmann	1996	Haemodynamics effects and pharmacokinetics of oral d- and l-nebivolol in hypertensive patients	Aferições da PA com pacientes em posições supina ou de pé apenas.
Evangelos Rizos	2003	The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared to that of atenolol plus pravastatin in hypertensive patients with dyslipidemia: a pilot study	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.
Rachna S. Patel	2014	Cost-effectiveness analysis of nebivolol and metoprolol in essential hypertension: a pharmacoeconomic comparison of antihypertensive efficacy of beta-blockers	Estudo não é duplo cego.
Ramprasad Kandavar	2011	The effect of nebivolol versus metoprolol succinate extended release on asymmetric dimethylarginine in hypertension	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.
Ramprasad Kandavar	2015	Digital plethysmography and arginine metabolism in prehypertension - effect of nebivolol therapy	Pacientes tinham pré-hipertensão.
Hasan Korkmaz	2009	Nebivolol and quinapril reduce p-wave duration and dispersion in hypertensive patients	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.
Hasan Korkmaz	2008	Early effects of treatment with nebivolol and quinapril on endothelial function in patients with hypertension	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.
Charalambos Koumaras	2014	Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.

AUTOR	ANO	TÍTULO	MOTIVO (S) DA EXCLUSÃO
A. P. Machado	1991	Effects of nebivolol on dynamic exercise in patients with hypertension	Artigo apresenta apenas resultados parciais do estudo - artigo na íntegra não encontrado.
Azra Mahmud	2008	Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection	Estudo não é duplo cego.
Giuseppe Marazzi	2010	Effectiveness of nebivolol and hydrochlorothiazide association on blood pressure, glucose, and lipid metabolism in hypertensive patients	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.
Giuseppe Marazzi	2011	Comparative long term effects of nebivolol and carvedilol in hypertensive heart failure patients	Estudo não é duplo cego.
A. Mazza	2002	Nebivolol vs Amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly	Resultados de PA braquial expostos em gráficos em que não é possível discriminar valores com exatidão.
Bertrand N.	2011	Implications of changes in plasma asymmetric dimethylarginine during treatment of hypertension	Estudo não é duplo cego.
L. M. A. B. Van Bortel	1993	Nebivolol in hypertension: a double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life	Aferições da PA com pacientes em posições supina ou de pé apenas.
Stefania Negrea	2010	Effects of valsartan and nebivolol treatment on blood pressure variability in hypertensive patients	Estudo não deixa claro se é duplo-cego e a PA foi aferida apenas com parelho de MAPA 24 horas.
Joel M. Neutel	2014	Long-term safety of nebivolol and valsartan combination therapy in patients with hypertension: an open-label, single-arm, multicenter study	Estudo não é duplo cego.
Savina Nodari	2003	Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.
Luis E. Okamoto	2014	Nebivolol, but not metoprolol, lowers blood pressure in nitric oxide-sensitive human hypertension	Estudo aferiu apenas PA na posição supina.
Vasilios Papademetriou	2009	Comparison of nebivolol monotherapy versus nebivolol in combination with other antihypertensive therapies for the treatment of hypertension	Estudo compilou metodologia e resultados de três estudos realizados nos EUA e Europa (apesar de ser randomizado e duplo-cego).
Tobias Pischon	2003	Effect of forced titration of nebivolol on response rate in obese hypertensive patients	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.
Richard A. Preston	2014	Effects of nebivolol versus metoprolol on sodium sensitivity and renal sodium handling in hypertensive hispanic postmenopausal women	Estudo não é duplo cego.
Angela Price	2013	Differential effects of nebivolol versus metoprolol on functional sympatholysis in hypertensive humans	Aferições da PA com pacientes em posições supina apenas e resultados de PA apresentados apenas em PA média.
G. N. Sahana	2010	A comparative study of nebivolol and (S) atenolol on blood pressure and heart rate on essential hypertensive patients	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.
S. Sarikaya	2014	The effect of nebivolol on internal mammary artery blood flow during coronary artery by-pass graft surgery	Estudo não é duplo cego.
Daan W. Eeftink	2013	Lack of difference between nebivolol/hydrochlorothiazide and metoprolol/hydrochlorothiazide on aortic wave augmentation and central blood pressure	Estudo não trouxe valores de desvio padrão.
Iana Ivaylova Simova	2009	Effects of nebivolol versus bisoprolol on endothelial function in hypertensive patients	Estudo não é duplo cego.
Péter Studinger	2013	The effect of low-dose carvedilol, nebivolol and metoprolol on central arterial pressure and its determinants: a randomized clinical trial	Estudo não é duplo cego.
Anil K. Taneja	2014	Effects of nebivolol on biomarkers in elderly patients with heart failure	Braço do estudo SENIORS em que não foi avaliado o efeito sobre a PA do nebivolol.

AUTOR	ANO	TÍTULO	MOTIVO (S) DA EXCLUSÃO
Philippe van de Borne	2007	The effect of nebivolol and atenolol on renal and systemic haemodynamics in hypertensive patients	Resultados de PA exposto apenas em PA média.
Mustafa Tuncer	2008	Differential effects of nebivolol and atenolol on transmitral diastolic filling parameters in patients with essential hypertension	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.
Nikolaos Tzemos	2001	Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomised, double-blind, crossover study	Falta de dados no estudo para poder realizar a metanálise.
Cristiana Vitale	2012	Effects of nebivolol or irbesartan in combination with hydrochlorothiazide on vascular functions in newly-diagnosed hypertensive patients: the NINFE (Nebivololo, irbesartan Nella Funzione Endoteliale) study	Falta de dados no estudo para poder realizar a metanálise.
Gregory P. Vyssoulis	2004	The impact of third-generation beta-blocker antihypertensive treatment on endothelial function and the prothrombotic state	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.
Bernard Waeber	2014	Nebivolol and valsartan: useful treatment for hypertension?	Artigo se trata de um editorial que comenta sobre artigo já incluído para metanálise.
Timothy J. Werner	2013	Singular and combined effects of nebivolol and lifestyle modification on large artery stiffness in hypertensive adults	Estudo não é duplo cego.
T. H. Westhoff	2007	Beta-blockers do not impair the cardiovascular benefits of endurance training in hypertensives	Estudo não é duplo cego.
Huseyin Ugur Yazici	2013	Effects of metoprolol and nebivolol on exercise blood pressure in patients with mild hypertension	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.
Mehmet Birhan Yilmaz	2008	Impact of beta-blockers on sleep in patients with mild hypertension: a randomized trial between nebivolol and metoprolol	Estudo não é duplo cego.
Ramiro J. Zepeda	2012	Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension	Estudo não é duplo cego.
Van Nueten L.	1999	Nebivolol versus enalapril in essential hypertension: a long-term double-blind comparative trial	Estudo utilizou a mesma população de estudo já incluído.
Geza Simon	1993	Comparison of antihypertensive and beta-1-adrenoceptor antagonist effect of nebivolol and atenolol in essential hypertension	Estudo não deixa claro se é duplo-cego.
H. Degirmenci	2014	Assessment of effect of irbesartan and nebivolol on the left atrium volume and deformation in the patients with mild-moderate hypertension	Estudo não é duplo cego.
Michel Zuber	2004	Changes in Peak Respiratory flow and quality of life during nebivolol therapy	Estudo não é duplo cego.
S. E. Brett	2002	Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systemic vascular resistance in patients with essential hypertension: beta-blockade and haemodynamics in hypertension	Aferições da PA com pacientes em posição supina apenas.
Yves Pesant	1999	Metabolic and antihypertensive effects of nebivolol and atenolol in normometabolic patients with mild-to-moderate hypertension	Resultados apresentados em números absolutos, sem estabelecer média, desvio padrão e valor de <i>p</i> .
L. Van Nueten	1998	Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial	Resultados de PA braquial expostos em gráficos em que não é possível discriminar valores com exatidão.
Yves Lacourcière	1994	Placebo-controlled comparison of the effects of nebivolol and low-dose hydrochlorothiazide as monotherapies and in combination on blood pressure and lipid profile in hypertensive patients	Resultados de PA braquial expostos em gráficos em que não é possível discriminar valores com exatidão.

APÊNDICE 3 - REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS METANÁLISES

BHOSALE, V. V.; INAMDAR, S. C.; KARANDE, V. B.; BURUTE, S. R.; MURTHY, M. B.; GHATAK, A. Beneficial effects of nebivolol in comparison with atenolol with atenolol on safety and tolerability in essential hypertension. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 8, n. 6, p. HCO1-HC04, 2014.

DAL NEGRO, R. W.; TOGNELLA, S.; MECHELLETO, C. Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension: a randomised, placebo-controlled study. **Clin Drug Invest**, v. 22, n. 3, p. 197-204, 2002.

DAL NEGRO, R. W.; TOGNELLA, S.; POMARI, C. Once-daily nebivolol 5 mg does not reduce airway patency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. **Clin Drug Invest**, v. 22, n. 6, p. 361-367, 2002.

DEEDWANIA, P.; SHEA, J.; CHEN, W.; BRENER, L. Effects of add-on nebivolol on blood pressure and glucose parameters in hypertensive patients with prediabetes. **J Clin Hypertens**, n. 15, p. 270-278, 2013.

DIEHM, C.; PITTROW, D.; LAWALL, H. Effect of nebivolol vs. hydrochlorothiazide on the walking capacity in hypertensive patients with intermittent claudication. **J Hypertens**, n. 29, p. 1448-1456, 2011.

ESPÍNOLA-KLEIN, C.; WEISSER, G.; JAGODZINSKI A.; SAVVIDIS, S.; WARNHOLTZ, A.; OSTAD, M. A.; GORI, T.; MUNZEL, T. Beta-blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. **Hypertension**, n. 58, p. 148-154, 2011.

FICI, F.; *et al.* Comparative effects of nebivolol and metoprolol on red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed essential hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol**, n. 62, p. 388-393, 2013.

GILES, T. D.; KHAN, B. V.; LATO, J.; BRENER, L.; MA, Y.; LUKIC, T. Nebivolol monotherapy in younger adults (younger than 55 years) with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. **J Clin Hypertens**, n. 15, p. 687-693, 2013.

GILES, T. D.; WEBER, M. A.; BASILE, J.; GRADMAN, A. L.; BHARUCHA, D. B.; CHEN, W.; PATTATHIL, M. Efficacy and safety of nebivolol and valsartan as fixed-dose combination in hypertension: a randomised, multicentre study. **Lancet**, n. 383, p. 1889-1898, 2014.

GRASSI, G.; TREVANO, F. Q.; FACCHINI, A.; TOUTOUZAS, T.; CHANU, B.; MANCIA, G. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial. **Blood Pressure**, n. 12 (Suppl2), p. 35-40, 2003.

GREATHOUSE, M. Nebivolol efficacy and safety in patients with stage I-II hypertension. **Clin Cardiol**, v. 33, n. 4, p. E20-E27, 2010.

HAYEK, S. S., *et al.* Differential effects of nebivolol and metoprolol on arterial stiffness, circulating progenitor cells, and oxidative stress. **JASH**, v. 9, n. 3, p. 206-213, 2015.

HEITMANN, J.; *et al.* Comparison of the effects of nebivolol and valsartan on BP reduction and sleep apnoea activity in patients with essential hypertension and OSA. **Current Medical Research and Opinion**, v. 26, n. 8, p. 1925-1932, 2010.

IZZO, J. L.; KHAN, S. U.; SALEEM, O.; OSMOND, P. J. Ambulatory 24-hour cardiac oxygen consumption and blood pressure-heart rate variability: effects of nebivolol and valsartan alone and in combination. **JASH**, p. 1-19, 2015.

KAMP, O.; SIESWERDA, G. T.; VISSER, C. A. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. **Am J Cardiol**, n. 92, p. 344-348, 2003.

KAMPUS, P.; SERG, M.; KALS, J.; ZAGURA, M.; MUDA, P.; KARU, K.; ZILMER, M.; EHA, J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. **Hypertension**, n. 57, p. 1122-1128, 2011.

LACOURCIERE, Y.; LEFEBVRE, J.; POIRIER, L.; ARCHAMBAULT, F.; ARNOTT, W. Treatment of ambulatory hipertensives with nebivolol or hydrochlorothiazide alone and in combination. **Am J Hipertens**, n. 7, p. 137-145, 1994.

LACOURCIERE, Y.; POIRIER, L.; LEFEBVRE, J.; PROVENCHER, P.; ARNOTT, W. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. **J Clin Pharmacol**, n. 32, p. 660-666, 1992.

LEWIN, A.; PUNZY, H.; LUO, X.; STAPFF, M. Nebivolol monotherapy for patients with systolic stage II Hypertension: results of randomized, placebo-controlled trial. **Clin Ther**, n. 35, p. 142-152, 2013.

NEUTEL, J. M.; SMITH, D. H. G.; GRADMAN, A. H. Adding nebivolol to ongoing antihypertensive therapy improves blood pressure and response rates in patients with uncontrolled stage I-II hypertension. **Journal of Human Hypertension**, n. 24, p. 64-73, 2010.

NUETEN, L. V.; SCHELLING, A.; VERTOMMEN, C.; DUPONT, A. G.; ROBERTSON, J. I. S. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. **Journal of Human Hypertension**, n. 11, p. 813-819, 1997.

PASINI, A. F.; *et al.* Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. **J Hypertens**, n. 23, p. 589-596, 2005.

PASINI, A. F.; *et al.* Nebivolol treatment reduces serum levels of asymmetric dimethylarginine and improves endothelial dysfunction in essential hypertensive patients. **American Journal of Hypertension**, v. 21, n. 11, p. 1251-1257, 2008.

POIRIER, L.; CLÉROUX, J.; NADEAU, A.; LACOURCIÈRE, Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. **J Hypertens**, n. 19, p. 1429-1435, 2001.

PUNZI, H.; LEWIN, A.; LUKÍČ, T.; GOODIN, T.; CHEN, W. Efficacy and safety of nebivolol in Hispanics with stage I-II hypertension: a randomized placebo-controlled trial. **Ther Adv Cardiovasc Dis**, v. 4, n. 6, p. 349-357, 2010.

ROSEI, E. A.; RIZZONI, D.; COMINI, S.; BOARI G. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. **Blood Pressure**, n. 12 (Suppl1), p. 30-35, 2003.

SAUNDERS, E.; SMITH, W. B.; DeSALVO, K. B.; SULLIVAN, W. A. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive african american patients. **J Clin Hypertension**, n. 9, p. 866-875, 2007.

SAYIN, M. R.; AYDIN, M.; DOGAN, S. M.; KARABAG, T.; CETINER, M. A.; AKTOP, Z. Aortic elastic properties: effects of carvedilol versus nebivolol. **Herz**, n. 38, p. 299-305, 2012.

SERG, M.; KAMPUS, P.; KALS, J. ZAGURA, M.; ZILMER, M.; ZILMER, K.; KULLISAAR, T.; EHA, J. Nebivolol and metoprolol: long-term effects on inflammation and oxidative stress in essential hypertension. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, n. 72, p. 427-432, 2012.

STEARNS, A. J.; WOODS, S. H.; WATTS, M. M.; BURTON, T. J.; GRAGGABER, J.; MIR, F. A.; BROWN, M. J. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. **Hypertension**, n. 59, p. 934-942, 2012.

SUSMITHA, V.; NAGANJANI, C. V.; Comparative study of nebivolol versus atenolol in the treatment of mild and moderate essential hypertension. **Int J Pharm Bio Sci**, v. 4, n. 4, p. 334-338, 2013.

UHLIR, O.; FEIFUSA, M.; HAVRÁNEK, K.; LEFFEROVÁ, K.; VOJÁNEK, J.; WIDIMSKI, J.; WINTEROVÁ, J.; ZEMAN, K. Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension. **Drug Investigation**, n. 3 (Suppl1), p. 107-110, 1991.

VAN BORTEL, L. M.; BULPITT, C. J.; FICI, F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. **Am J Hypertens**, n. 18, p. 1060-1066, 2005.

VAN MERODE, T.; VAN BORTEL, L. M.; SMEETS, F. A.; MOOIJ, J. M.; BOHM, R. O.; RAHN, K. H.; RENEMAN, R. S. Verapamil and nebivolol improve carotid artery distensibility in hypertensive patients. **Journal of Hypertension**, n. 7 (Suppl6), p. S262-S263, 1989.

WEBER, M. A.; BASILE, J.; STAPFF, M.; KHAN, B. ZHOU, D. Blood pressure effects of combined beta-blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy

compared with the individual agents: a placebo-controlled study with nebivolol and lisinopril. **J Clin Hypertens**, p. 1-5, 2012.

WEISS, R. J.; STAPFF, M.; LIN, Y. Placebo effect and efficacy of nebivolol in patients with hypertension not controlled with lisinopril or losartan: a phase IV, randomized, placebo-controlled trial. **Am J Cardiovasc Drugs**, n. 13, p. 129-140, 2013.

WEISS, R. J.; WEBER, M. A.; CARR, A. A.; SULLIVAN, W. A. A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel beta-blocker, in patients with mild to moderate hypertension. **J Clin Hypertens**, n. 9, p. 667-676, 2007.

ZAHID DHAKAM, Y.; McENIERY, C. M.; BURTON, T.; BROWN, M. J.; WILKINSON, I. B. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. **J Hypertens**, n. 26, p. 351-356, 2008.

**APÊNDICE 4 - CLASSIFICAÇÃO DE JADAD PARA OS ESTUDOS
INCLUÍDOS NAS METANÁLISES**

TABELA 3 - CLASSIFICAÇÃO DE JADAD PARA OS ESTUDOS INCLUÍDOS NAS METANÁLISES (CONTINUA)

AUTOR	ANO	TÍTULO	CLASSIFICAÇÃO DE JADAD (1-5)
Henry Punzi	2010	Efficacy and safety of nebivolol in hispanics with stage I-II hypertension: a randomized placebo-controlled trial	4
Thomas D. Giles	2014	Efficacy and safety of nebivolol and valsartan as fixed-dose combination in hypertension: a randomised, multicentre study	5
Joseph L. Izzo	2015	Ambulatory 24-hour cardiac oxygen consumption and blood pressure-heart rate variability: effects of nebivolol and valsartan alone and in combination	4
Christine Espíndola-Klein	2011	Beta-blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial	4
Enrico Agabiti Risei	2003	Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study	3
Anna Fratta Pasini	2008	Nebivolol treatment reduces serum levels of asymmetric dimethylarginine and improves endothelial dysfunction in essential hypertensive patients	3
Salim S. Hayek	2015	Differential effects of nebivolol and metoprolol on arterial stiffness, circulating progenitor cells, and oxidative stress	4
O. Uhlig	1998	Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension	3
Yves Lacourcière	1994	Treatment of ambulatory hypertensives with nebivolol or hydrochlorothiazide alone and in combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial-design trial	3
Michel A. Weber	2012	Blood pressure effects of combined beta-blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy compared with the individual agents: a placebo-controlled study with nebivolol and lisinopril	4
V. Susmitha	2013	Comparative study of nebivolol versus atenolol in the treatment of mild and moderate essential hypertension	3
Luc Poirier	2001	Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients	4
Anna Fratta Pasini	2005	Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation	3
Zahid Dhakam	2008	A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension	3
Curt Diehm	2011	Effect of nebivolol vs. hydrochlorothiazide on the walking capacity in hypertensive patients with intermittent claudication	4
Francesco Fici	2013	Comparative effects of nebivolol and metoprolol on red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed essential hypertension	4
L. Van Nueten	1997	Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial	3
Vivek V. Bhosale	2014	Beneficial effects of nebivolol in comparison with atenolol on safety and tolerability in essential hypertension	3
Guido Grassi	2003	Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial	3
Prakash Deedwania	2013	Effects of add-on nebivolol on blood pressure and glucose parameters in hypertensive patients with prediabetes	5
Thomas D. Giles	2013	Nebivolol monotherapy in younger adults (younger than 55 years) with hypertension: a randomized, placebo controlled trial	4

AUTOR	ANO	TÍTULO	CLASSIFICAÇÃO DE JADAD (1-5)
Mark Greathouse	2008	Nebivolol efficacy and safety in patients with stage I-II Hypertension	4
J. Heitmann	2010	Comparison of the effects of nebivolol and losartan on BP reduction and sleep apnoea activity in patients with essential hypertension and OSA	4
Otto Kamp	2003	Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension	4
Priit Kampus	2011	Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness	3
Andrew Lewin	2013	Nebivolol monotherapy for patients with systolic stage II hypertension: results of a randomized, placebo-controlled trial	5
J. M. Neutel	2010	Adding nebivolol to ongoing antihypertensive therapy improves blood pressure and response rates in patients with uncontrolled stage-II hypertension	3
Elijah Saunders	2007	The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients	4
M. R. Sayin	2012	Aortic elastic properties: effects of carvedilol versus nebivolol	3
Martin Serg	2012	Nebivolol and Metoprolol: long-term effects on inflammation and oxidative stress in essential hypertension	4
Anna J. Stears	2012	A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension	3
Luc M. Van Bortel	2005	Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan	5
Robert J. Weiss	2007	A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel beta-blocker, in patients with mild to moderate hypertension	4
Robert J. Weiss	2013	Placebo effect and efficacy of nebivolol in patients with hypertension not controlled with lisinopril or losartan: a phase IV, randomized, placebo-controlled trial	5
Yves Lacourcière	1992	Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins	4
Tiny van Merode	1989	Verapamil and nebivolol improve carotid artery distensibility in hypertensive patients	3
R. W. Dal Negro	2002	Once-daily nebivolol 5 mg does not reduce airway patency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: a placebo-controlled crossover study	3
R. W. Dal Negro	2002	Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension: a randomised, placebo-controlled study	3